

SÉRIE A, N° 1833

N° D'ORDRE :

2704

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PAR

René HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine,
Pharmacien des Hôpitaux.

- 1^{re} THÈSE. — Actions physiologiques comparées de deux Stéréoisomères, le Tropanol et le Pseudotropanol et de quelques-uns de leurs dérivés.
- 2^e THÈSE. — Sur les silicotungstates du Tropanol et de quelques-uns de ses dérivés.

Soutenues le devant la Commission d'examen.

- 7 JAN. 1939

MM. LAPICQUE,

MAUGUIN,

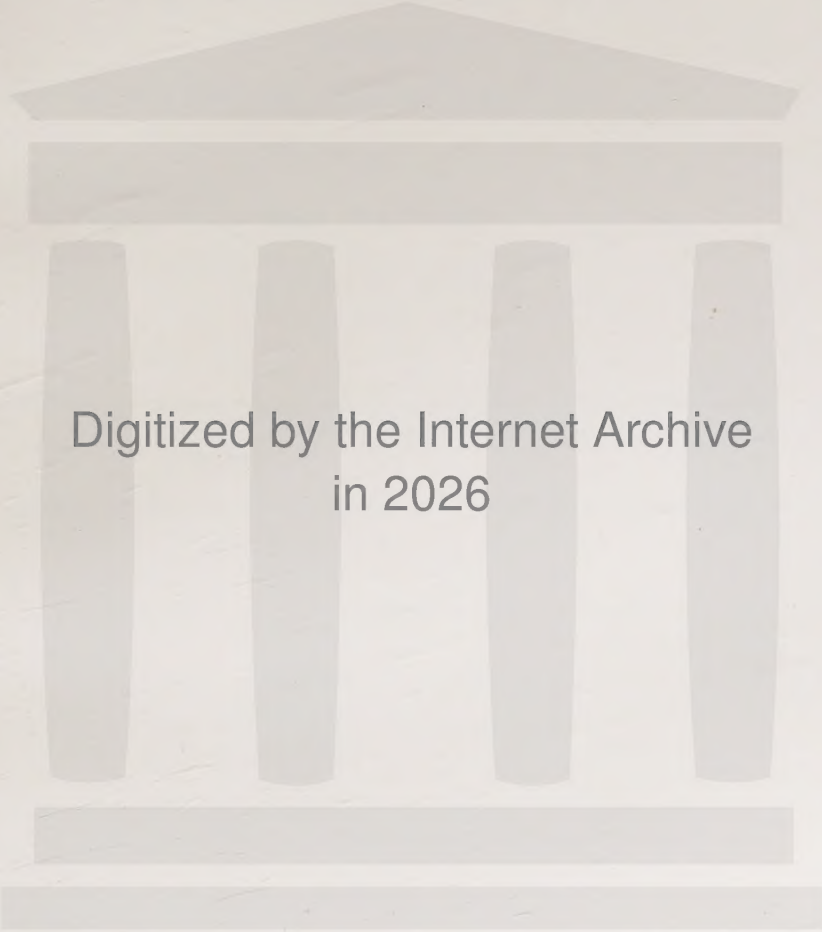
JAVILLIER,

Président.

Examineurs.

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1938



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552417_0022

SÉRIE A, N° 1838

N° D'ORDRE :

2704

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PAR

René HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine,
Pharmacien des Hôpitaux.

- 1^{re} THÈSE. — Actions physiologiques comparées de deux Stéréoisomères, le Tropanol et le Pseudotropanol et de quelques-uns de leurs dérivés.
- 2^e THÈSE. — Sur les silicotungstates du Tropanol et de quelques-uns de ses dérivés.

Soutenues le

devant la Commission d'examen.

MM. LAPICQUE,	} <i>Président.</i>
MAUGUIN,	
JAVILLIER,	

Examineurs.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1938

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire. M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du Globe.

*Professeurs
honoraire*



H. LEBESGUE.
A. FERNBACH.
Émile PICARD.
Léon BRILLOUIN.
GUILLET.
PÉCHARD.
FREUNDLER.
AUGER.

BLAISE.
DANGEARD.
LESPIEAU.
MARCHIS.
VESSIOT.
PORTIER.
MOLLIARD.
LAPICQUE.

G. BERTRAND.
ABRAHAM.
Ch. FABRY.
Léon BERTRAND.
WINTREBERT.
DUBOSQ.
BOHN.
E. RABAUD

PROFESSEURS

M. CAULLERY T Zoologie (Évolution des êtres organisés.)
G. URBAIN T Chimie générale.
Émile BOREL T Calcul des probabilités et Physique mathématique.
Jean PERRIN T Chimie physique.
E. CARIAN T Géométrie supérieure.
A. COTTON T Recherches physiques.
J. DRACH T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
Charles PÉREZ T Zoologie.
M. GUICHARD T Analyse et Mesures chimiques.
Paul MONTEL T Théorie des fonctions et Théorie des transformations.
L. BLARINGHEM T Botanique.
G. JULIA T Mécanique analytique et Mécanique céleste.
C. MAUGUIN T Minéralogie.
A. MICHEL-LÉVY T Pétrographie.
H. BÉNARD T Mécanique expérimentale des fluides.
A. DENJOY T Application de l'analyse à la Géométrie.
L. LUTAUD T Géographie physique et géologie dynamique.
Eugène BLOCH T Physique.
G. BRUHAT T Physique théorique et physique céleste
E. DARMOIS T Enseignement de Physique.
A. DERMIERNE T Physique générale et Radioactivité.
A. DUFOUR T Physique (P. C. B.).
L. DUNOYER T Optique appliquée.
A. GUILLIERMOND T Botanique.
M. JAVILLIER T Chimie biologique.
ROBERT-LÉVY T Physiologie comparée.
F. PICARD Zoologie (Évolution des êtres organisés).
Henri VILLAT T Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB T Géologie.
P. PASCAL T Chimie minérale.
M. FRECHET T Calcul différentiel et Calcul intégral.

E. ESCLANGON T Astronomie.
M^{me} RAMART-LUCAS T Chimie organique.
H. BEGHIN T Mécanique physique et expérimentale.
FOCH Mécanique expérimentale des fluides.
PAUTHENIER Physique (P. C. B.).
De BROGLIE T Théories physiques.
CHRÉTIEN Optique appliquée.
P. JOB Chimie générale.
LABROUSTE Physique du Globe.
PRENANT T Anatomie et Histologie comparées.
VILLEY Mécanique physique et expérimentale.
COMBES T Physiologie végétale.
GARNIER T Mathématiques générales.
PÉRÈS Mécanique théorique des fluides.
HACKSPILL Chimie (P. C. B.).
LAUGIER T Physiologie générale.
TOUSSAINT Technique aéronautique.
M. CURIE Physique (P. C. B.).
G. RIBAUD T Hautes températures.
CHAZY T Mécanique rationnelle.
GAULT Chimie (P. C. B.).
CROZE Recherches physiques.
DUPONT T Théories chimiques.
LANQUINE T Géologie structurale et géologie appliquée.
VALIRON Mathématiques générales.
BARRABÉ Géologie structurale et géologie appliquée.
MILLOT Biologie animale (P. C. B.).
F. PERRIN Théories physiques.
VAVON Chimie organique.
G. DARMOIS Calcul des probabilités et Physique-Mathématique.
CHATTON T Biologie maritime.
AUBEL Chimie biologique.
Jacques BOURCART Géographie physique et géologie dynamique.
M^{me} JOLIOT-CURIE Physique générale et Radioactivité.
PLANTEFOL Biologie végétale (P. C. B.).
CABANNES Enseignement de Physique.
GRASSÉ Biologie animale (P. C. B.).
PRÉVOST Chimie (P. C. B.).
BOULIGAND Mathématiques

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire D. TOMBECK.

A MONSIEUR L. LAPICQUE,

Membre de l'Institut,

En hommage reconnaissant du pharmacologiste au physiologiste.

A MONSIEUR C. MAUGUIN,

Membre de l'Institut,

En témoignage de ma gratitude.

A MONSIEUR M. JAVILLIER,

Membre de l'Institut,

En souvenir de sa bienveillance et de sa sympathie pour un collaborateur de guerre.

INTRODUCTION

L'activité physiologique des corps organiques n'est pas seulement en étroite relation avec leur composition générale, c'est-à-dire avec la nature et le nombre des éléments qui les constituent. Elle l'est aussi avec la disposition de ces éléments : disposition en fonctions, disposition dans l'espace. Cette dernière notamment permet de différencier entre eux les composés qui ont la même formule brute, mais une formule développée différente. Deux sortes d'isoméries peuvent se présenter : 1° Dans le cas des isomères optiques ou énantiomorphes, la présence d'un atome de carbone asymétrique entraîne l'apparition du pouvoir rotatoire; 2° dans le cas des isomères géométriques ou cis-trans, il n'y a pas d'action sur la lumière polarisée et, pour expliquer les différences observées, on admet un arrangement différent des éléments dans l'espace et le plus souvent par rapport à un plan de symétrie.

Les innombrables travaux faits sur les isomères optiques ont tous amené à cette conclusion qu'il n'y a entre ces isomères, du point de vue de leur activité physiologique, que des différences quantitatives. Les variétés droite et gauche de l'adrénaline, du camphre, de l'hyoscyamine, etc., ont qualitativement les mêmes actions : elles ne se différencient que par l'intensité relative de ces actions.

En ce qui concerne les isomères géométriques, cis-trans, leurs actions physiologiques n'ont pas été comparées systématiquement jusqu'ici, sans doute en raison de la rareté relative de ce genre d'isomérisation. Au moins dans le cas qui sera exposé ici du tropanol et du pseudotropanol, — dont on savait déjà que les esters benzoïques exercent des actions physiologiques différentes, — l'expérience devait montrer que les deux isomères se différencient cette fois qualitativement l'un de l'autre, au point d'exercer parfois des effets opposés sur le même tissu ou appareil.

Il a paru intéressant, pour juger mieux de l'importance du rôle joué par l'isomérisie dans de semblables molécules, d'étudier l'effet des modifications apportées à la fonction alcool à laquelle est liée l'existence même des deux isomères, et à la fonction amine qui se retrouve dans les deux composés. On exposera donc successivement :

1° Les effets physiologiques comparés du tropanol et du pseudo-tropanol.

2° Les actions de leur produit commun d'oxydation, la tropanone et de quelques dérivés de celle-ci.

3° Quelques actions exercées par les dérivés N-oxy et nor- des deux isomères.

Je remercie bien vivement Monsieur le Recteur de l'Académie de Paris, Monsieur le Directeur et Messieurs les Administrateurs de la Caisse des Recherches Scientifiques, pour l'aide morale et matérielle qu'ils m'ont à tant de reprises donnée. Les subventions qu'ils m'ont accordées ont seules couvert les dépenses occasionnées au laboratoire par des recherches de ce genre. Celles-ci, nécessitant parfois l'établissement de techniques nouvelles, ont duré plusieurs années. Aussi les résultats d'un certain nombre d'entre elles ont-ils fait l'objet de communications dont on trouvera les références dans le texte.

PLAN DU TRAVAIL

DONNÉES PHYSICO-CHIMIQUES CONCERNANT LES PRODUITS ÉTUDIÉS.....	7	
I. — TROPANOL ET PSEUDOTROPANOL.		
1. Toxicité	10	
2. Action sur le système nerveux central	17	
3. Action sur le système nerveux autonome	18	
A. Parasympathique :		
1° Vague :		
a) Vague cardiaque	18	
b) Vague intestinal	22	
2° Corde du tympan	32	
3° Moteur oculaire commun.....	38	
B. Sympathique		40
4. Action sur le cœur et les vaisseaux.....	41	
5. Action sur les muscles striés	47	
6. Action sur les muscles lisses	52	
CONCLUSIONS :		
Effets de la rotation de l'OH dans l'espace.....	55	
II. — DÉRIVÉS DE LA FONCTION ALCOOL. TROPANONE ET SES DÉRIVÉS.		
1° TROPANONE :		
1. Toxicité	58	
2. Action sur le système nerveux central.....	60	
3. Action sur le système nerveux autonome	60	
A. Parasympathique :		
1° Vague :		
a) Vague cardiaque	60	
b) Vague intestinal ..	61	
2° Corde du tympan	65	
3° Moteur oculaire commun.....	66	
B. Sympathique		67
4. Action sur le cœur et les vaisseaux.....	67	
5. Action sur les muscles striés.....	69	
6. Action sur les muscles lisses.....	71	

2° SEMI-CARBAZONE ET OXIME DE LA TROPANONE :

1. Toxicité	73
2. Action sur le système nerveux central.....	73
3. Action sur le système nerveux autonome.....	73
4. Action sur le cœur et les vaisseaux.....	74
5. Action sur les muscles striés.....	75

CONCLUSIONS :

Effets de l'oxydation de l'OH.....	75
------------------------------------	----

III. — DÉRIVÉS DE LA FONCTION AMINE. N-OXY ET NOR-TROPANOL ET PSEUDO-TROPANOL.

1. Action sur le parasympathique.....	78
2. Action sur le cœur et les vaisseaux.....	78
3. Action sur les muscles striés.....	80

CONCLUSIONS :

Effets des modifications apportées à l'N-CH ³	82
--	----

CONCLUSIONS GÉNÉRALES	82
-----------------------------	----

TROPANOL ET PSEUDOTROPANOL

DONNÉES PHYSICO-CHIMIQUES CONCERNANT LES PRODUITS ÉTUDIÉS

1. TROPANOL ET PSEUDOTROPANOL (1). — Ces deux corps existent à l'état naturel : le premier sous la forme d'ester de l'acide tropique, c'est-à-dire d'atropine dans quelques Solanées vireuses; le second sous la forme d'ester de l'acide benzoïque, c'est-à-dire de tropacocaïne dans la coca de Java (2).

Ils ont tous deux la formule brute $C^8H^{15}NO$, et possèdent tous deux une fonction alcool secondaire et une fonction amine tertiaire greffées sur un noyau cyclique complexe. On peut les transformer l'un dans l'autre (3). Ils donnent les mêmes réactions chimiques; mais leurs silicotungstates ne sont pas identiques. Leurs constantes physiques sont différentes : le tropanol fond à $+63^\circ$ et bout à 229° ; le pseudotropanol fond à 108° et bout à $240-241^\circ$.

Ces deux isomères n'ayant pas d'action sur la lumière polarisée, on a cherché dans la disposition de leurs atomes des éléments de différenciation. Ceux-ci doivent être basés sur la disposition de la fonction alcool secondaire, car l'oxydation de celle-ci dans l'une et l'autre molécule engendre un seul et même composé, la tropanone. Et celle-ci peut redonner l'un ou l'autre composé suivant l'agent de réduction utilisé; avec le zinc et l'acide iodhydrique, on obtient le tropanol; avec le sodium en présence d'éther humide ou d'alcool, ou l'amalgame d'aluminium ou de sodium, on obtient le pseudotropanol.

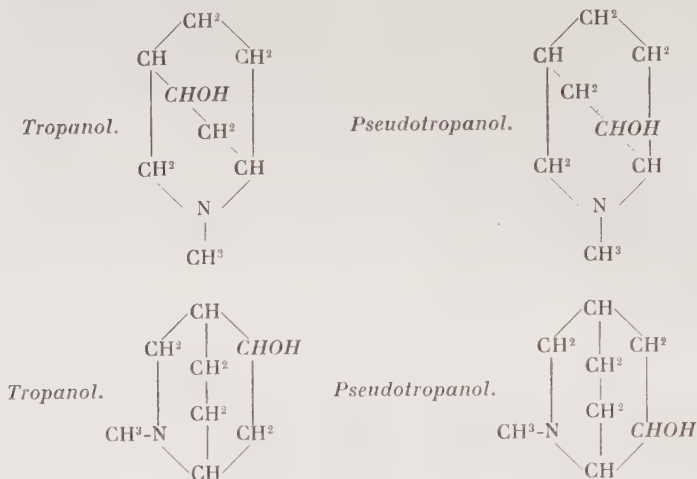
On peut en utilisant les formules planes donner à la fonction alcool secondaire dans l'une et l'autre molécule une position différente, plus

(1) On a substitué ici aux noms de tropine (qui prête à confusion avec l'atropine) et de pseudotropine, ceux de tropanol et de pseudotropanol, qui ont l'avantage de rappeler la fonction alcool de ces composés.

(2) Suivant J. Tröger et K. Schwarzenberg [60], on pourrait isoler des résidus des produits d'hydrolyse de la cocaïne une base isomère du tropanol et du pseudotropanol.

(3) Le pseudotropanol se transforme en tropanol quand on le traite à chaud par l'amylate de sodium [8].

ou moins écartée de la fonction amine tertiaire. Pictet [53], p. 203, donne deux formules de ce genre que nous reproduisons ci-dessous :



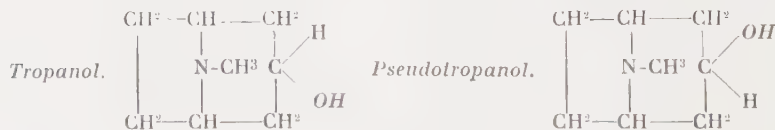
On peut aussi — et c'est la conception la plus courante — admettre que les positions respectives des deux fonctions alcool et amine sont les mêmes dans les deux isomères, et que seule varie la position de l'H et de l'OH du CHOH dans l'espace en avant ou en arrière du plan de cette feuille :



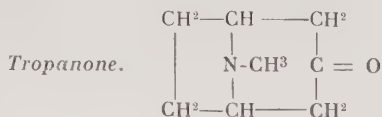
ou bien de part et d'autre du carbone :



On a généralement adopté la formule que voici, qui fait bien ressortir en outre l'association des deux noyaux pyrrolidine-pipéridine dans la même molécule :



On comprend que l'oxydation qui supprime la fonction alcool donne la même cétone pour les deux isomères :



mais que les modifications apportées à la fonction amine engendrent des composés différents dans les deux cas.

2. TROPANONE. — L'oxydation du tropanol peut se faire par l'acide chromique soit en présence d'acide acétique à chaud (Ciamician et Silber [11], p. 71) suivant la technique de Willstätter [6], p. 222, soit en présence d'acide sulfurique à froid suivant la technique de M. Polonovski [55]. C'est cette dernière technique qui a été surtout utilisée. Le produit de l'oxydation du tropanol, d'abord extrait par l'éther en milieu alcalin, doit être bien déshydraté par passage à l'éther de pétrole.

P. F. 41°-42°. Eb. 224°-225°.

3. SEMICARBAZONE DE LA TROPANONE (1). — P. F. 254°-258° [30].

4. OXIME DE LA TROPANONE. — P. F. du chlorhydrate 260°-261° [30].

5. N-OXYTROPANOL (2). — P. F. 238° [54].

6. N-OXYPSEUDOTROPANOL. — P. F. 229° [57].

7. NOR-TROPANOL OU TROPIGÉNINE. — P. F. 161°-162° [35 et 56].

8. NOR-PSEUDOTROPANOL. — N. acétyl. P. F. 127° [57].

Le tropanol, le pseudotropanol et tous les produits basiques étudiés ont été, pour l'usage physiologique, dissous dans l'acide chlorhydrique dilué et leur solution neutralisée. Les doses indiquées dans le cours de ce travail se rapportent donc, à quelques exceptions près, au poids des bases elles-mêmes. Au moins chez le chien, il s'agit toujours des quantités injectées par la voie intraveineuse et par kilogramme d'animal.

(1) La semicarbazone et l'oxime de la tropanone ont été préparées et mises à ma disposition par le professeur agrégé Jeanne Lévy, que je remercie de son obligeance.

(2) Le N-oxytropanol, le N-oxyseudotropanol et le nor-pseudotropanol m'ont été aimablement fournis par M. le professeur M. Polonovski, que je remercie cordialement.

I

TROPANOL ET PSEUDOTROPANOL

I. — TOXICITÉ

Il ne s'agira pas, dans ce chapitre, de toxicité proprement dite telle qu'on l'entend généralement aujourd'hui, c'est-à-dire de la détermination des doses mortelles minima de chaque produit faite sur un grand nombre d'animaux. On décrira le comportement général des animaux traités et on notera seulement les morts observées pour une dose donnée.

I. — TROPANOL

a) COBAYE. — Comportement général. — L'injection intrapéritonéale de doses fortes (0 gr. 50 à 1 gramme par kilogramme) produit, au bout de quelques minutes, une diminution de l'excitabilité générale (l'animal reste immobile et somnolent) et une dépression marquée de la respiration.

Si la dose injectée permet la survie, l'animal redevient, au bout de une à deux heures, à peu près normal; des tremblements montrent qu'il lutte contre l'hypothermie.

Si la dose est mortelle, les phénomènes dépressifs s'accroissent : l'animal se couche sur le flanc ou sur le ventre; sa température s'abaisse; sa respiration devient de plus en plus lente, superficielle, saccadée. La mort survient par asphyxie, qui précède l'arrêt du cœur. En général, l'animal résiste au toxique pendant plusieurs heures; la mort survient le plus souvent le lendemain de l'injection.

Doses toxiques. — Voici les résultats obtenus après injection de tropanol par la voie intrapéritonéale à des séries de cobayes :

Doses de tropanol par kg. d'animal	I	II	III	IV	V	VI
gr.						
0,05.....		Survie.				
0,10.....		Survie.				
0,15.....		Survie.				
0,20.....		Survie.				
0,25.....		Survie.	Survie.	Survie.		
0,30.....					Survie.	
0,40.....			Mort le lend.		Survie.	
0 50.....	Survie.	Survie.	Survie.	Mort le lend.	Survie.	Survie.
0,55.....					Survie.	
0,60.....			Survie.		Survie.	Survie.
0,70.....						Survie.
0,75.....			Survie.	Mort le lend.		
0,80.....						Survie.
1.....	Mort en 1 h. 25.		Mort le lend.	Mort le lend.		Survie.

Ces résultats peuvent être présentés de la façon suivante :

Doses de tropanol par kg. d'animal	Nombre d'animaux		
	utilisés	morts	survivants
gr.			
0,05.....	1		1
0,10.....	1		1
0,15.....	1		1
0,20.....	1		1
0 25.....	3		3
0,30.....	1		1
0,40.....	2	1	1
0,50.....	6	1	5
0,55.....	1		1
0,60.....	3		3
0,70.....	1		1
0,75.....	2	1	1
0,80.....	1		1
1.....	4	3	1

Les chiffres de ces tableaux montrent que la résistance à l'intoxication est très variable suivant les animaux. La dose minima mortelle a été dans un cas de 0 gr. 40, alors que certains animaux ont supporté jusqu'à 1 gramme de tropanol par kilogramme.

b) RAT BLANC. — *Comportement général.* — Pour les doses fortes qui ont été ici mises en œuvre par la voie intrapéritonéale, l'action

du produit se manifeste très rapidement, en quelques minutes, par une torpeur profonde. L'animal dort en marchant, les yeux fermés, ou se tient immobile, le dos rond, en dormant dans n'importe quelle position.

Le sommeil s'accompagne ensuite d'une anesthésie générale presque totale. La respiration, ralentie très vite après l'injection, devient rapidement difficile. La dyspnée s'accroît au fur et à mesure que l'intoxication progresse : elle se transforme en une respiration rapide et superficielle au moment où la mort arrive, provoquée sans doute par la paralysie respiratoire. On remarquera que, comme pour le cobaye, cette mort n'est jamais rapide. Si, au cours de l'intoxication, la somnolence de l'animal peut être entrecoupée de quelques mouvements, le tropanol n'exerce aucune action excitante ni avant, ni après la mort.

Doses toxiques. — Voici quelques chiffres enregistrés au cours de deux séries d'expériences (les injections ont été faites par la voie intrapéritonéale) :

Doses de tropanol par kg. d'animal	I	II
gr.		
0,15.....		Survie.
0,20.....		Survie.
0,25.....	Mort le lendemain.	
0,30.....		Survie.
0,40.....		Mort le 4 ^e jour.
0,50.....	Mort en 2 h. 10.	Mort le 2 ^e jour.
0,75.....	Mort en 3 h. 40.	
1.....	Mort en 3 h. 40.	
1,25.....	Mort en 7 h. 10.	

Les doses les plus faibles qui ont entraîné la mort sont 0 gr. 25 et 0 gr. 40.

c) GRENOUILLE. — Le tropanol à la dose de 0 gr. 10 produit rapidement la paralysie flasque.

d) EPINOCHÉ. — Ces poissons supportent sans aucune réaction apparente l'immersion dans une solution de tropanol à 2 p. 1.000.

e) CHIEN. — La toxicité du tropanol pour le chien n'a pas été recherchée d'une manière systématique. On a seulement noté quelques faits enregistrés au cours de l'étude de l'action du produit sur le système cardiovasculaire.

Les animaux ont montré une résistance très variable suivant les sujets en expérience.

Chez l'animal non soumis à la respiration artificielle, les doses supérieures à 0 gr. 05 par kilogramme, injectées par la voie intraveineuse (1), peuvent amener la mort, qu'entraîne l'effet dépressif du produit sur la respiration : l'arrêt respiratoire précède l'arrêt cardiaque. Chez le chien soumis à la respiration artificielle, on a pu injecter jusqu'à 0 gr. 30 de tropanol par kilogramme sans observer la mort.

TOXICITÉ DE L'ATROPINE ET DE QUELQUES AUTRES ESTERS DU TROPANOL

La question de la toxicité du tropanol présente un intérêt particulier puisqu'elle est en rapport direct avec celle de l'atropine. La comparaison entre la toxicité de cet alcaloïde et celle du tropanol s'impose surtout chez les Herbivores et chez les Rongeurs, dont la résistance à l'intoxication par l'atropine est généralement attribuée à une rapide hydrolyse de l'atropine en ses éléments tropanol et acide tropique (2).

On a donc été amené à faire quelques essais de toxicité de l'atropine et de quelques autres esters du tropanol.

I. — ATROPINE

a) COBAYE. — On connaît la résistance considérable des Herbivores aux effets toxiques de l'atropine : chez le cobaye, la dose minima mortelle de sulfate d'atropine par la voie sous-cutanée est de 0 gr. 60 par kilogramme. En faisant les injections par la voie intrapéritonéale, on trouve une toxicité un peu plus élevée : 0 gr. 50 par kilogramme, soit 0 gr. 41 d'atropine base. Mais il y a ici des susceptibilités individuelles considérables : certains cobayes meurent après l'injection de 0 gr. 35 de sulfate d'atropine, soit 0 gr. 29 d'atropine base par kilogramme, tandis que d'autres résistent à des doses voisines de 1 gramme par kilogramme.

(1) Rappelons que, chez le chien, toutes les injections ont été faites par la voie intraveineuse et les quantités indiquées rapportées au kilogramme d'animal.

(2) L'acide tropique semble être dénué de toxicité : un cobaye, qui a reçu 1 gr. 30 par kilogramme de cet acide en solution neutralisée par le bicarbonate de sodium, n'a présenté aucun symptôme d'intoxication.

La mort sous l'influence de l'atropine est beaucoup plus rapide que sous l'influence du tropanol.

b) RAT BLANC. — L'atropine exerce chez cet animal d'abord une action excitante générale, puis dépressive, surtout respiratoire : aux doses toxiques, la mort survient par dyspnée croissante. Elle se produit parfois d'une manière presque instantanée.

Voici les chiffres de toxicité observés au cours de divers essais :

Doses de sulfate d'atropine par kg. d'animal	I	II	III
gr.			
0,05.....		Survie.	
0,10.....		Survie.	
0,15.....			Survie (1).
0,20.....			Survie (1).
0,25.....		Mort en 20'.	Survie (1).
0,30.....			Survie (1).
0,40.....		Mort en 10'.	Mort en 14'.
0,50.....		Mort en 5'.	
1	Mort en 6'.		
1,50.....	Mort presque instant.		
2	Mort en 10 h.		
2,50.....	Mort presque instant.		
3	Mort presque instant.		

Les variations de la toxicité suivant les individus sont ici encore considérables. L'atropine se montre, comme le tropanol, sensiblement plus toxique pour le rat blanc que pour le cobaye.

Si l'on compare les chiffres minima mortels des deux produits chez les deux sortes d'animaux en évaluant le sulfate d'atropine en atropine base, on a :

	Tropanol		Atropine	
	gr.	gr.	gr.	gr.
Cobaye.....	0,40	0,50	0,30	0,40
Rat.....	0,25	0,40	0,20	0,32

L'atropine est donc plus toxique que le tropanol : elle n'agit pas seulement par le tropanol qu'elle donne par hydrolyse. Quand celle-ci est totale, l'atropine donne sensiblement la moitié de son poids de tropanol, de sorte que les chiffres de tropanol ci-dessus correspondraient respectivement à 0 gr. 80 et 1 gramme pour le cobaye, et 0 gr. 50 et 0 gr. 80 pour le rat, d'atropine base.

(1) Ces quatre animaux avaient déjà reçu de l'atropine précédemment.

II. — AUTRES ESTERS

Le fait que l'atropine est toxique à dose plus faible que le tropanol montre qu'elle subit, dans l'organisme des Herbivores et des Rongeurs, une hydrolyse qui est loin d'être totale (1), et que sa toxicité lui est propre pour une grande partie, ainsi qu'on peut le constater d'ailleurs par la rapidité de son action, à opposer à la lenteur des effets du tropanol. On peut penser en outre que l'hydrolyse des esters du tropanol dans l'organisme n'est pas un phénomène général, ce qui expliquerait que ceux des esters qui ne la subissent pas possèdent une toxicité bien plus grande que celle de l'atropine : c'est le cas du chlorotropane et du bromotropane. Le chlorotropane notamment [59] se montre plus toxique non seulement que le tropanol (environ 10 fois), mais encore que l'atropine.

II. — PSEUDOTROPANOL

a) COBAYE. — Les doses de 0 gr. 20 et 0 gr. 40 par kilogramme (voie intrapéritonéale) n'ont rien produit de particulier. Aux doses de 0 gr. 60 et au-dessus, on a noté surtout comme effet essentiel du pseudotropanol des troubles respiratoires : la respiration devient rapidement superficielle, puis saccadée. Lorsque la dose est suffisante pour entraîner la mort, l'inhibition respiratoire s'accroît et c'est elle qui semble, après un temps assez considérable, entraîner la mort, bien que le cœur faiblisse au moment où s'accroît la paralysie respiratoire. On a noté, comme phénomène accessoire du mâchonnement incessant, des tremblements avec hypothermie.

Voici quelques chiffres de toxicité observés :

Doses de pseudotropanol par kg. d'animal	I	II
gr.		
0,20.....	Survie.	
0,40.....	Survie.	
0,50.....	Survie.	Survie.
0,60.....	Survie.	Survie.
0,70.....	Survie.	
0,80.....	Mort en 75 minutes.	Mort en 54 minutes.
0,90.....	Survie.	
1		Mort en 43 minutes.

On n'a observé après la mort aucun mouvement des muscles striés.

(1) Certains auteurs ont envisagé la possibilité de la synthèse de l'atropine à partir de ses éléments dans l'organisme de certains animaux sen-

b) RAT BLANC. — L'action musculaire du pseudotropanol, surtout nette *post mortem*, est ici manifeste aux doses de 0 gr. 50 par kilogramme par la voie intrapéritonéale. A ces doses, la mort survient rapidement par asphyxie. Ensuite apparaissent des mouvements spontanés dans la mâchoire, les pattes, la queue. Ces mouvements, dont l'amplitude ne dépend pas de la durée de l'imprégnation par le toxique, durent une dizaine de minutes. Ils ont été moins nets avec les doses de 0 gr. 40.

Voici quelques chiffres de toxicité observés :

Doses de pseudotropanol par kg. d'animal	I	II	III	IV
gr.				
0,30.	Mort en 39'.			
0,40.	Mort en 18'.	Mort en 28'.	Mort en 38'.	Survie.
0,50.	Mort en 16'.	Mort en 44'.		

c) EPINOCHÉ. — Même à la concentration de 2 p. 1.000, le pseudotropanol ne provoque l'apparition d'aucun phénomène visible.

Son ester benzoïque ou tropacocaïne se montre beaucoup plus toxique que lui. Si l'on immerge des épinoches dans une solution à 0 gr. 30 p. 1.000, on note après une à trois minutes de l'agitation, l'érection de l'arête dorsale, puis de l'incoordination motrice, l'arrêt de la respiration avec mouvements convulsifs. Le lavage permet le retour au normal.

d) CHIEN. — Le chien soumis à la respiration artificielle supporte des doses assez élevées de pseudotropanol : jusqu'à 0 gr. 30 et plus par kilogramme par la voie intraveineuse. On observe quelquefois l'apparition de mouvements musculaires, toujours discrets et beaucoup moins marqués qu'avec la tropanone.

CONCLUSIONS : TOXICITÉ DU TROPANOL ET DU PSEUDOTROPANOL. — Les deux isomères semblent exercer leurs effets toxiques surtout sur la respiration. Le tropanol semble être au moins chez le cobaye plus toxique que le pseudotropanol. Ce dernier peut produire des mouvements musculaires surtout nets *post mortem*.

sibles. P. Bergell a noté [1] que la souris qui résiste à l'action séparée du tropanol et de l'acide tropique succombe quand on lui injecte pendant quelques jours, d'abord l'un, puis l'autre corps. A la vérité, chez le chien, des injections successives d'acide tropique et de tropanol neutralisés ne produisent aucun effet cardiovasculaire ou vagal caractéristique de la formation d'atropine.

II. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

L'action sur le système nerveux central des différents produits étudiés n'a pas fait l'objet de recherches spéciales : on a ici encore simplement noté, au cours des recherches faites sur la toxicité de ces produits, les phénomènes d'excitation ou de paralysie exercés par les uns et les autres aux doses actives.

L'atropine elle-même exerce, quand on l'administre à dose toxique, une action nettement excitante sur le système nerveux central; à l'excitation succède la paralysie, comme on peut l'observer chez le rat blanc.

Le tropanol, ainsi qu'on l'a déjà noté au chapitre de la toxicité, est un corps à action uniquement dépressive. Ses effets portent surtout sur la respiration, ses effets curarisants venant renforcer une action dépressive exercée sur le centre respiratoire bulbaire (d'origine directe ou circulatoire).

Au moment où il produit de l'hypotension chez le chien, le tropanol entraîne une accélération du rythme et une diminution de l'amplitude passagères de la respiration. Ensuite on constate pour des doses un peu fortes (0 gr. 02 à 0 gr. 05 par kilogramme) un ralentissement progressif des mouvements respiratoires, qui va en général de pair avec l'augmentation de leur amplitude. Puis la respiration devient irrégulière et, surtout aux doses fortes, cesse d'être spontanée. L'action dépressive exercée par le tropanol sur la respiration est accentuée par l'atropine à fortes doses.

L'action excitante exercée par l'atropine sur le système nerveux central semble être sous la dépendance de l'estérification du tropanol par l'acide tropique.

D'autres acides que l'acide tropique redonnent par leur combinaison avec le tropanol une action excitante à la molécule, au moins au début de leurs effets : c'est le cas du chloro- et du bromotropane chez divers animaux. La chose est vraie aussi en ce qui concerne l'estérification par l'acide benzoïque : le benzoyltropanol développe une action excitante chez le chien, même à dose assez faible, et chez l'épinoche.

Quelques esters du tropanol, comme le chlorotropane et le bromotropane semblent bien exercer, en plus d'une action excitante centrale, une action que l'on ne trouve pas parmi celles de l'atropine,

c'est-à-dire une action périphérique excitante ou paralysante suivant les concentrations locales des produits.

Remarquons seulement ici qu'elle n'est exercée à aucun titre par le tropanol : elle l'est au contraire, faiblement sans doute, mais avec assez de netteté, par son isomère le pseudotropanol. Elle est particulièrement nette lorsque l'on passe à la cétone commune aux deux alcools, c'est-à-dire à la tropanone.

Ce dernier corps est en même temps, parmi tous ceux que nous avons étudiés, celui qui exerce l'action centrale excitante la plus marquée. Ses effets rappellent même, chez tous les animaux observés, ceux de la strychnine. Ils ont été analysés chez la grenouille et on a pu montrer (p. 59) que l'excitation produite était d'origine médullaire.

En ce qui concerne le pseudotropanol, on a eu l'occasion de noter simplement, au sujet de ses actions sur le système nerveux central, qu'au moment où il exerce ses effets hypertensifs, il produit un certain degré d'inhibition de la respiration comme le font les doses fortes d'adrénaline.

III. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX

AUTONOME

Dans ce chapitre figurent les actions du tropanol et du pseudotropanol sur l'excitabilité des nerfs les plus importants du système parasympathique :

- 1° Vague (vague cardiaque et vague intestinal);
- 2° Corde du tympan;
- 3° Moteur oculaire commun.

Accessoirement on a recherché l'action sur l'excitabilité du sympathique.

A. — PARASYMPATHIQUE

1° VAGUE

a) *Action du tropanol sur l'excitabilité du vague cardiaque.*

Gottlieb avait montré [10] que le tropanol lève, d'ailleurs incomplètement, l'arrêt muscarinique du cœur de grenouille.

L'action inhibitrice du tropanol sur le vague cardiaque peut être démontrée de différentes manières [21, 22 et 26] :

1° Ce corps diminue, proportionnellement aux doses injectées, la réponse du cœur à l'*excitation électrique* du vague au cou.

Mais même des doses élevées (0 gr. 10 et 0 gr. 20 par kilogramme) parviennent difficilement à supprimer entièrement tout ralentissement du cœur et toute sensibilité de l'oreillette. Le plus souvent l'excitation forte et prolongée du vague produit encore un léger ralentissement du cœur et surtout une faible diminution de l'amplitude des contractions auriculaires.

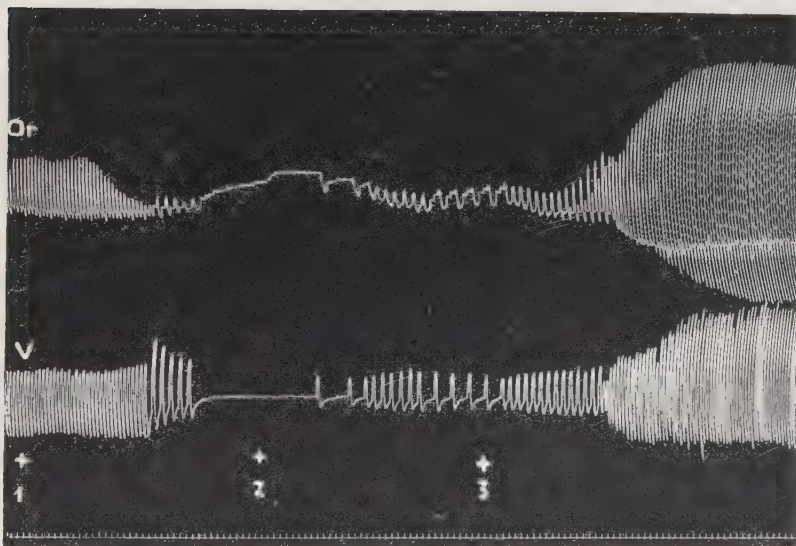


FIG. 1. — *Levée par le tropanol de l'arrêt cardiaque porté par la pilocarpine.*

Chien ♂, 5 kg. 9. Or = contractions de l'oreillette et V = du ventricule du cœur *in situ* (méthode de suspension). En bas, les temps en secondes. Injection intraveineuse en + 1 de 2 mgr. 5 par kilogramme de nitrate de pilocarpine; en + 2 et + 3 de 0 gr. 10 par kilogramme de tropanol neutralisé. (Tracé réduit des 2/5.)

2° L'action paralysante du tropanol — relativement fugace — est cependant suffisante pour supprimer le *réflexe oculo-cardiaque* et la *bradycardie réflexe adrénalinique*.

3° Si l'on essaie d'analyser le mécanisme de l'action du tropanol sur l'excitabilité vagale on constate :

a) Qu'il lève l'arrêt cardiaque porté par la *pilocarpine* (fig. 1) [24],

ce qui laisserait supposer que son action inhibitrice s'exerce au delà des ganglions parasymphatiques.

b) Qu'en sa présence à dose forte (0 gr. 10 à 0 gr. 20 par kilogramme), des doses de *nicotine* (0 gr. 005 par kilogramme) normalement très actives ne donnent plus sensiblement ni hypotension (que les vagues soient intacts ou sectionnés), ni ralentissement cardiaque, mais exercent encore des effets sympathomimétiques réduits par rapport au normal, mais cependant bien marqués (fig. 2).

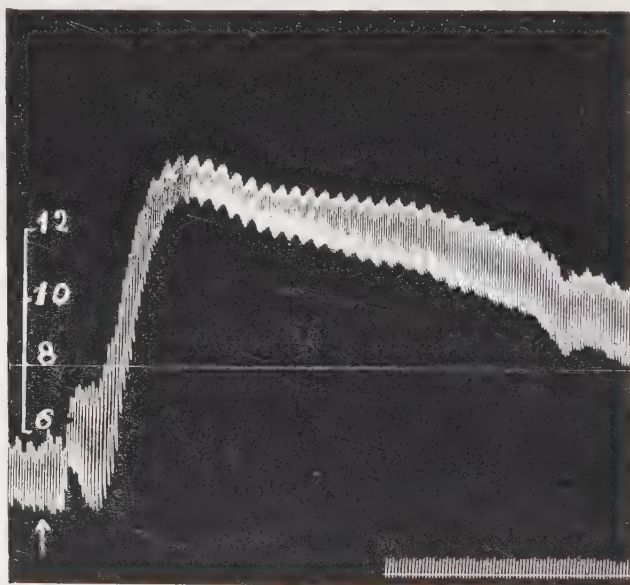


FIG. 2. — Action de la nicotine chez le chien soumis à l'action du tropanol.

Chien ♀, 3 kg. 8; vagues intacts; respiration artificielle. Pression carotidienne avec trait repère à 8 cm. Hg. En bas, à droite, les temps en secondes. L'animal a reçu, par la voie intraveineuse, 0 gr. 10 de tropanol par kilogramme (en 4 injections). On lui injecte en ↑ 0 gr. 005 de nicotine (en solution neutralisée par HCl) par kilogramme.

Le tropanol empêche donc la nicotine d'exercer son action parasymphatique.

c) Même lorsque sous l'influence de doses élevées de tropanol l'excitation électrique du vague est devenue presque complètement inefficace, l'*acétylcholine* exerce toujours ses effets typiques sur le cœur (R. Hamet [13]).

Il semble donc que le tropanol porte surtout sinon exclusivement son action sur les ganglions parasympathiques, se rapprochant en ceci plus de la nicotine (1) que de l'atropine.

a') Action du pseudotropanol sur l'excitabilité du vague cardiaque.

Le pseudotropanol reproduit au début de son action les effets de l'excitation des terminaisons intracardiaques du vague; puis il diminue progressivement l'excitabilité de ce nerf.

L'*excitation vagomimétique* est d'origine réflexe — par hypertension — et directe aussi. Elle se manifeste encore après vagotomie; elle est très accrue en présence d'ésérine; elle est supprimée par l'atropine.

La *paralysie* qui succède à l'excitation peut être démontrée de diverses manières :

1° Le pseudotropanol diminue la bradycardie réflexe déclanchée par sa propre action hypertensive.

2° Il diminue l'excitabilité électrique du vague. Si l'on répète les injections de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par kilogramme, ou si l'on fait des injections fortes d'emblée, on voit la réponse du cœur à l'excitation électrique du bout périphérique du vague sectionné au cou s'atténuer progressivement. Cette réponse s'affaiblit peu à peu, comme si l'action du pseudotropanol s'accroissait avec le temps. De ce point de vue, le pseudotropanol se rapproche de la tropanone et se différencie de son isomère dont l'effet est relativement fugace. Mais l'action inhibitrice des deux alcools s'exerce à peu près avec la même intensité.

En outre, s'il faut, avec le pseudotropanol, accroître progressivement l'intensité du courant pour avoir une réponse du cœur, la paralysie du vague — comme dans le cas du tropanol — n'est jamais totale, en ce sens que l'excitation électrique donne toujours, même après la mise en œuvre de doses élevées du produit, un léger ralentissement du rythme cardiaque et une faible diminution de l'amplitude des contractions auriculaires.

(1) On fera souvent allusion, au cours de ce travail, à l'action excitante, puis paralysante, que la nicotine exercerait, conformément à la théorie classique de Langley, sur les *ganglions* du système nerveux autonome. A la vérité, on sait, depuis les travaux de Paul Chauchard [4'], que la nicotine n'agit pas sur le ganglion, mais sur la fibre préganglionnaire, dont elle augmente d'abord faiblement, puis diminue rapidement l'excitabilité. Ces réserves sur le mécanisme intime de l'action de la nicotine laissent leur valeur aux analogies établies entre les effets observés sous son influence et ceux qu'exercent certains composés.

Même après l'injection de doses fortes de pseudotropanol, l'acétylcholine exerce toujours — parfois même accrus — ses effets cardio-inhibiteurs et hypotenseurs normaux.

3° Le pseudotropanol est moins nettement que son isomère antagoniste de la pilocarpine sur le cœur. Quand on l'injecte au moment où celle-ci a provoqué l'arrêt du cœur et la chute de la pression artérielle, le premier effet du pseudotropanol semble renforcer celui de la pilocarpine. Quand son effet sympathomimétique se déclanche ensuite, la pression remonte et le cœur se remet à battre, mais sans qu'il y ait l'accélération si manifeste observée avec le tropanol.

CONCLUSIONS : ACTIONS DU TROPANOL ET DU PSEUDOTROPANOL SUR LE VAGUE CARDIAQUE. — Ces divers moyens d'investigation permettent de conclure que le pseudotropanol paralyse le vague, comme le fait le tropanol, au niveau de ses ganglions. Il est plus nettement nicotinique que son isomère en ce sens que, comme la nicotine, il excite les ganglions avant de les paralyser.

b) Action du tropanol sur le vague intestinal.

L'action des différents produits étudiés sur l'excitabilité du vague intestinal doit suivre naturellement l'étude des effets produits sur le vague cardiaque. Mais il faut remarquer que l'action de ces produits sur l'intestin ne se borne pas au pneumogastrique, mais qu'elle porte aussi sur les éléments nerveux propres et musculaires de l'intestin. L'action musculaire ne peut qu'être inhibitrice dans le cas du tropanol, au moins d'après les effets de ce composé sur les fibres lisses du pied d'escargot. Le pseudotropanol se comporte sur le muscle comme un composé à action biphasique (inhibition aux doses fortes; excitation puis inhibition aux doses faibles); mais sur l'intestin son action musculaire semble être uniquement paralysante. Aussi peut-on préjuger que de telles actions se révéleront dans leur ensemble complexes et d'analyse parfois difficile.

1° ACTION SUR L'INTESTIN « IN SITU ». — R. Hamet a montré [13] que le tropanol exerce sur l'intestin du chien *in situ* une action uniquement excitante, provoquant une augmentation du tonus et de l'amplitude des contractions de l'intestin.

Cette action (fig. 8/2, p. 27, et 9/2, p. 28) qui rappelle celle de la pilocarpine, est, comme celle-ci, supprimée par l'atropine.

De plus, suivant R. Hamet [19], la spartéine supprimerait ces effets

du tropanol sur l'intestin du chien *in situ*, ou les limiterait à une action sur l'amplitude. A la vérité, il semble exister entre ces deux corps un antagonisme quantitatif.

2° ACTION SUR L'INTESTIN ISOLÉ DU COBAYE. — F. Mercier et R. Hamet [49] considèrent que le tropanol exerce sur l'intestin isolé du cobaye une action uniquement motrice, que supprime l'atropine.

En réalité, l'action du tropanol est complexe. On peut considérer qu'il exerce deux actions qui sont primitives ou secondaires, prédominantes ou accessoires, suivant les concentrations mises en œuvre :

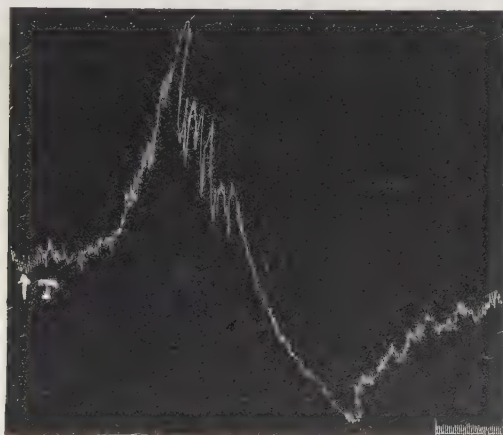


FIG. 3. — Action du tropanol (en $\uparrow T$) à la concentration de 1 p. 7.500 sur l'intestin isolé de cobaye.

En bas, à droite, les temps en secondes. (Tracé réduit de 1/3.)

une action excitante vagomimétique et une action inhibitrice d'origine nerveuse ou musculaire.

On constate que le tropanol produit aux concentrations faibles (1 p. 15.000 à 1 p. 7.500) une élévation puis un abaissement du tonus (fig. 3); aux concentrations fortes (1 p. 5.000 à 1 p. 1.000), un abaissement marqué, puis une élévation du tonus (fig. 4).

L'analyse de ces actions nous a amené [29] à constater : 1° que l'élévation primitive ou secondaire du tonus simule l'effet d'une excitation vagale que supprime l'atropine ; 2° que l'abaissement primitif ou secondaire du tonus a pour origine : a) une action vraisemblablement vagolytique : le tropanol combat les effets de la pilocarpine sur l'intestin du lapin [fig. 5] et du cobaye [fig. 6]); et b) un

effet musculaire : l'action curarisante du tropanol sur les fibres lisses (p. 52) se traduit ici par l'abaissement du tonus de l'intestin

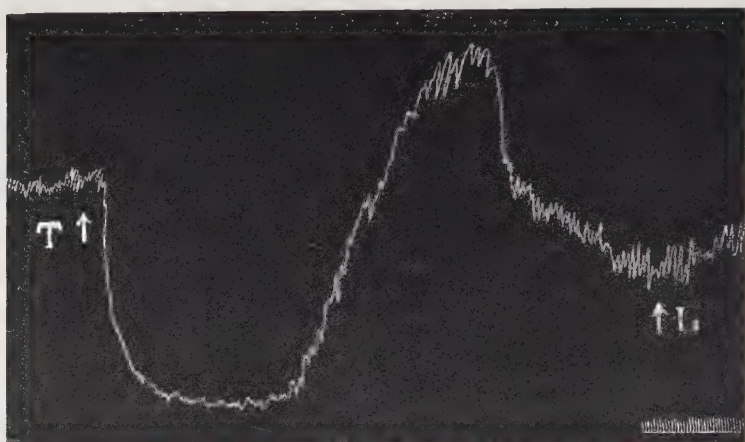


FIG. 4. — Action du tropanol (en $T \uparrow$) à la concentration de 1 p. 1.000 sur l'intestin isolé de cobaye.

En $\uparrow L$, lavage de la préparation. En bas, à droite, les temps en secondes.

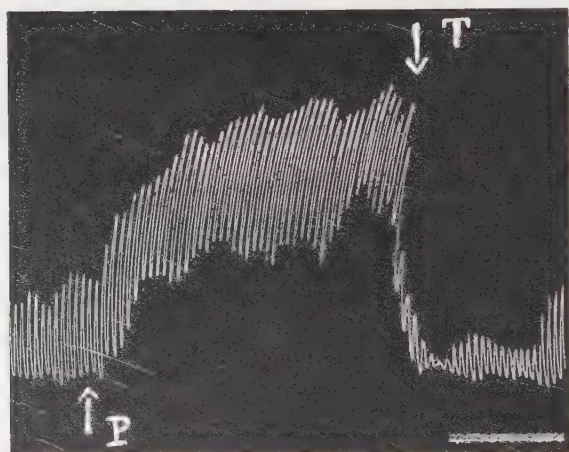


FIG. 5. — Actions successives sur le même fragment d'intestin isolé de lapin de la pilocarpine et du tropanol.

On fait agir en $\uparrow P$ du nitrate de pilocarpine à la concentration de 1 p. 200.000; et sans lavage, en $\downarrow T$, du tropanol à la concentration de 1 p. 500. En bas, à droite, les temps en secondes.

isolé de cobaye d'abord soumis à l'action de l'atropine (fig. 6), de l'yohimbine; elle s'oppose de même à l'action du chlorure de baryum sur l'intestin isolé du lapin (fig. 7).

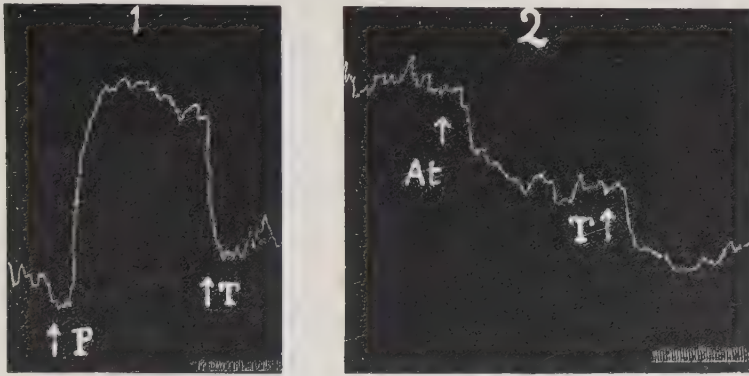


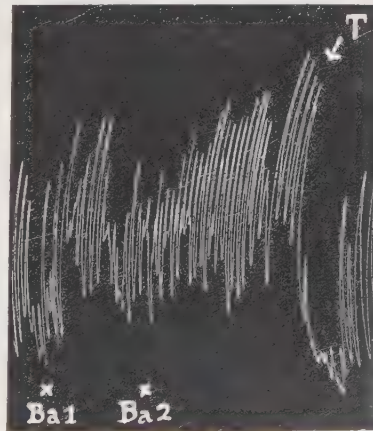
FIG. 6. — Actions du tropanol sur l'intestin isolé de cobaye.

En 1, après pilocarpine : on fait agir en $\uparrow P$ du nitrate de pilocarpine à la concentration de 1 p. 1.000.000, puis, sans lavage, en $\uparrow T$, du tropanol à la concentration de 1 p. 1.000.

En 2, après atropine : on fait agir, en $At \uparrow$, du sulfate d'atropine à la concentration de 1 p. 20.000.000, puis, sans lavage, en $T \uparrow$, du tropanol à la concentration de 1 p. 7.500. En bas, à droite, les temps en secondes.

FIG. 7. — Actions successives sur le même fragment d'intestin isolé de lapin du chlorure de baryum et du tropanol.

On fait agir du chlorure de baryum en $+ Ba 1$ à la concentration de 1 p. 20.000, et en $+ Ba 2$ de 1 p. 10.000; et sans lavage, en $\downarrow T$, du tropanol à la concentration de 1 p. 500. (Tracé réduit de 1/5.)



On peut, comme conclusion, penser que les diverses phases de l'action du tropanol sur l'intestin isolé du cobaye sont réglées par le double jeu d'une action vagomimétique puis vagolytique suivant les dilutions employées, et d'une action musculaire inhibitrice.

Il faut remarquer que si l'on admet que le tropanol exerce chez le chien, pour une même dose de produit, une action inhibitrice sur le vague cardiaque et vagomimétique au niveau de l'intestin, on se trouve en présence d'une véritable dissociation d'effets sur le vague : on connaît d'ailleurs dans la série du tropanol plusieurs autres exemples de coupures établies entre les éléments du parasympathique [27] et on aura ici l'occasion d'en montrer quelques-uns.

b') Action du pseudotropanol sur le vague intestinal.

1° ACTION SUR L'INTESTIN « IN SITU » DU CHIEN. — Chez l'animal intact dont on enregistre les mouvements de l'intestin par la méthode du ballon le pseudotropanol exerce deux effets successifs (fig. 8/1) :

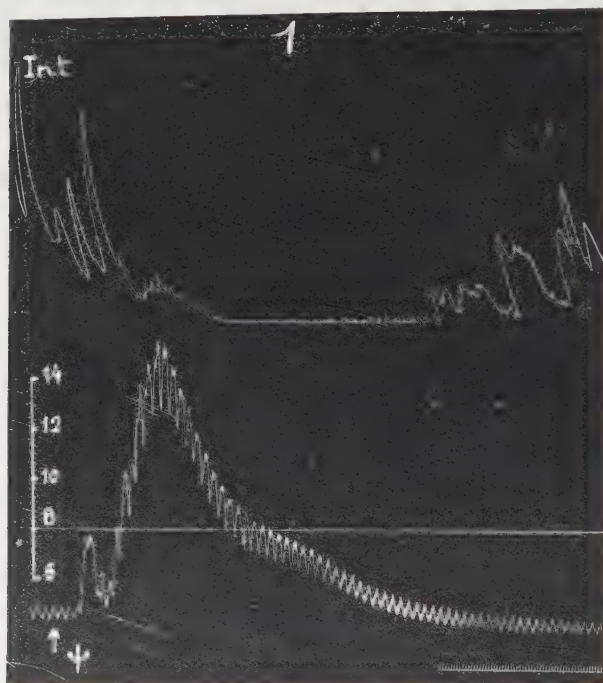


FIG. 8/1. — *Actions comparées du pseudotropanol et du tropanol sur l'intestin et la pression chez le même chien.*

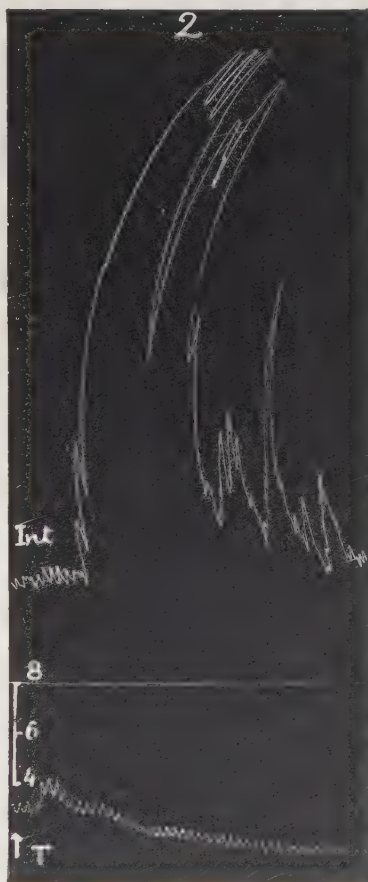
Chien ♂, 4 kg. 2; respiration artificielle. Tracé supérieur : mouvements de l'intestin *in situ* (méthode du ballon). Tracé inférieur : pression carotidienne avec trait repère à 8 cm. Hg. En bas, à droite, les temps en secondes. L'animal reçoit par la voie intraveineuse, en $\uparrow \psi$, 0 gr. 05 de pseudotropanol par kilogramme. (Tracé réduit de 1/3.)

a) Une action secondaire : action excitante, parfois très nette, parfois peu manifeste, marquée par l'élévation brusque mais temporaire du tonus.

b) Une action principale : action inhibitrice constante qui succède

FIG. 8/2. — Actions comparées du pseudotropanol et du tropanol sur l'intestin et la pression chez le même chien.

Mêmes indications générales que pour la figure 8. On injecte en $\uparrow T$ 0 gr. 02 de tropanol par kilogramme. (Tracé réduit de 1/3.)



aussitôt à la première, et qui se manifeste par l'abaissement du tonus et l'arrêt temporaire du péristaltisme.

Souvent à la phase inhibitrice succède l'élévation du tonus au-dessus de son niveau normal avec péristaltisme exagéré — comme avec la nicotine.

Si l'on a injecté une dose faible (0 gr. 01) du produit, une deuxième injection reproduit sensiblement les effets de la première. Comme pour

la nicotine, les doses fortes, ou trop rapprochées, réduisent considérablement l'effet des suivantes.

L'action *excitante* est sans doute parasymphathomimétique : en effet, chez l'animal d'abord soumis à l'action de l'atropine, le pseudotropanol

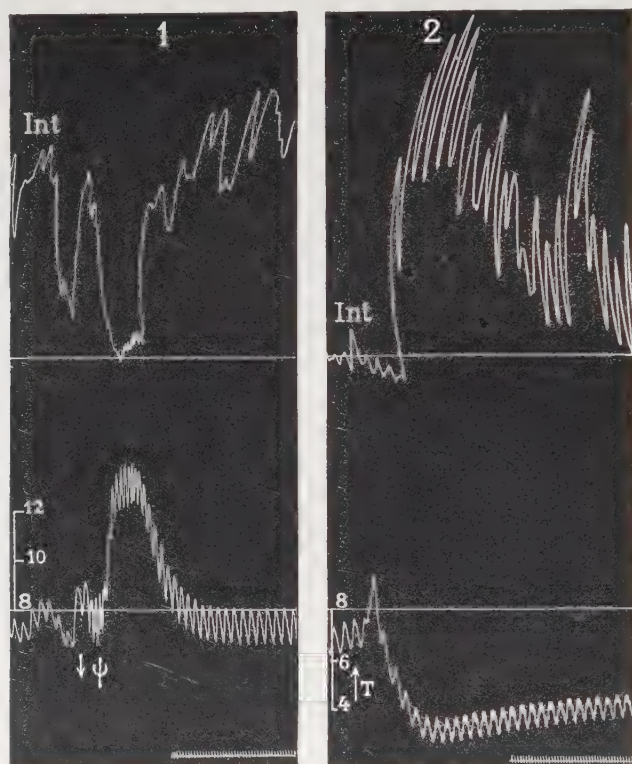


FIG. 9. — Actions comparées du pseudotropanol et du tropanol sur l'intestin et la pression artérielle chez le même animal après surrénalectomie.

Chien ♀, 4 kg. 6; surrénalectomisé; respiration artificielle. Tracé supérieur : mouvements de l'intestin (méthode du ballon). Tracé inférieur : pression carotidienne avec trait repère à 8 cm. Hg. En bas, à droite, les temps en secondes. — 1, l'animal reçoit par la voie intraveineuse, en ↓, 0 gr. 02 de pseudotropanol par kilogramme. — 2, en ↑ T, 0 gr. 02 de tropanol par kilogramme. (Tracé réduit de 1/3.)

ne produit plus l'élévation brusque du tonus; seule se manifeste alors l'action inhibitrice.

L'action principale, *inhibitrice*, du pseudotropanol, qui peut s'op-

poser à celle de la pilocarpine et se manifeste encore en présence d'atropine, se montre, à l'analyse, d'origine complexe. Elle est sous la dépendance, pour une part importante, d'une décharge d'adrénaline et, pour une part aussi, d'une action sympathomimétique propre du produit. En effet, chez l'animal privé de ses surrénales, le pseudotropanol exerce encore (fig. 9/1) ses effets de relâchement de l'intestin *in situ* (R. Hamet [16]), amoindris par rapport au normal, mais encore nets, comme le fait la nicotine (R. Hamet [14]). En outre, chez le chien soumis à l'action de la spartéine, le pseudotropanol — quand il agit encore — ne produit plus que des effets très atténués : à peine constate-t-on sous son influence une légère diminution du tonus. Ceci est à rapprocher de la suppression par la spartéine des effets de la nicotine sur l'intestin (R. Hamet [14]).

Peut-être l'action musculaire du pseudotropanol, inhibitrice aux doses fortes, intervient-elle aussi pour expliquer la dépression produite sur l'intestin. Toutes ces actions du pseudotropanol font de lui un corps à action nicotinique.

2° ACTION SUR L'INTESTIN ISOLÉ. — a) *Intestin isolé de cobaye*. — Les concentrations inférieures à 1 p. 10.000 (1 p. 100.000, 1 p. 50.000, 1 p. 20.000) exercent une action excitante (élévation du tonus et augmentation du péristaltisme) (fig. 10/1, p. 30), parfois précédée par une phase peu marquée d'inhibition.

Cette phase d'inhibition précédant l'excitation s'observe parfois aussi aux concentrations de 1 p. 10.000 à 1 p. 5.000. Elle devient nette aux concentrations de 1 p. 2.000 (fig. 10/2), 1 p. 1.000 (fig. 10/3) et 1 p. 500 (fig. 10/4), qui exercent un double effet. L'inhibition se manifeste d'abord par l'abaissement du tonus et le ralentissement ou l'arrêt du péristaltisme; elle est d'autant plus marquée que la teneur de la solution en pseudotropanol est plus élevée. L'excitation succède à l'inhibition; le tonus s'élève rapidement, entraînant, quand il est très élevé, la diminution du péristaltisme. Ensuite se fait le retour à la normale, quelquefois suivi d'une nouvelle phase d'abaissement du tonus.

Quel est le mécanisme des actions observées ? L'effet excitant est parasympathomimétique : il est supprimé en effet par l'atropine (fig. 11, p. 31).

L'action dépressive, elle, se manifeste encore quand le vague est paralysé : elle ne correspond donc pas à une inhibition du vague. Il reste l'hypothèse d'une dépression d'origine musculaire que rend vraisemblable l'élévation de la chronaxie observée sur le muscle lisse du

pied d'escargot; et l'hypothèse d'un effet sympathomimétique, ainsi qu'on peut le déduire des actions du pseudotropanol sur l'intestin *in situ*.

b) *Intestin isolé de lapin*. — L'action du pseudotropanol sur l'intestin isolé de lapin a été étudiée à des concentrations variées de 1/1.000 à 1/40.000. Elle s'est montrée assez irrégulière et il ne sera fait état ici que des résultats les plus généralement observés.

L'action du produit commence à se manifester faiblement aux con-

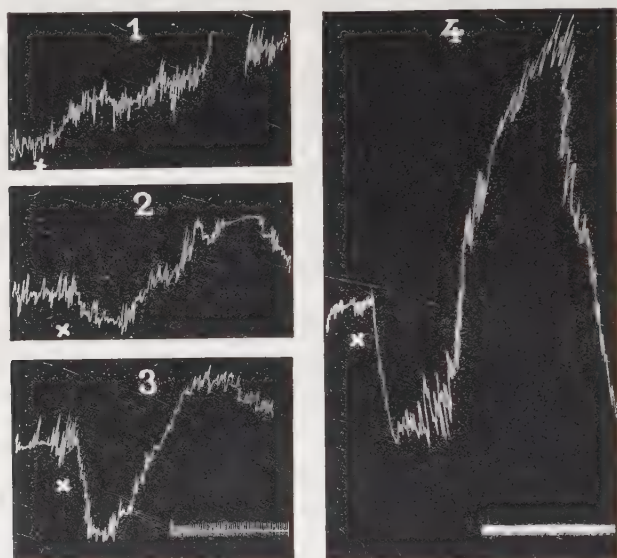


FIG. 10. — Action du pseudotropanol sur l'intestin isolé de cobaye.

On fait agir en $\times$ sur différents fragments d'intestin grêle du pseudotropanol à la concentration : en 1, de 1 p. 50.000 ; en 2, de 1 p. 2.000 ; en 3, de 1 p. 1.000 ; en 4, de 1 p. 500. En bas, les temps en secondes.

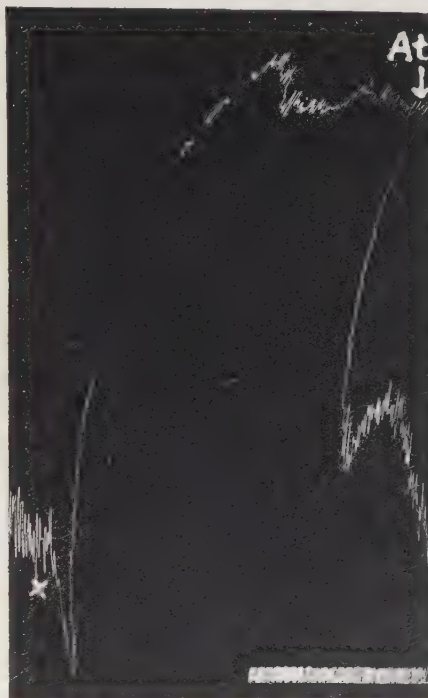
centrations de 1/20.000 et 1/10.000, qui produisent une diminution passagère du tonus et du péristaltisme, phase à laquelle succède le retour au tonus et au péristaltisme normaux, avec exagération fréquente de ce dernier.

Aux concentrations de 1/5.000, 1/2.000 et 1/1.000, le pseudotropanol exerce une action surtout excitante (élévation du tonus, exagération du péristaltisme) que précède une action inhibitrice faible et inconstante (abaissement du tonus, diminution du péristaltisme). Ici encore, l'action excitante rappelle les effets d'une excitation parasympathique, car

elle est combattue par les doses fortes d'atropine. L'action dépressive est sans doute d'origine musculaire, mais on ne peut éliminer, ici non plus, l'hypothèse d'une action sympathomimétique.

FIG. 11. — Action du pseudotropanol sur l'intestin isolé de cobaye.

On fait agir en $\times$ du pseudotropanol à la concentration de 1 p. 10.000. Au moment où le tonus est en plateau, on ajoute en $At \downarrow$ du sulfate d'atropine à la concentration de 1 p. 100.000. En bas, à droite, les temps en secondes.



CONCLUSIONS : ACTION DU TROPANOL ET DU PSEUDOTROPANOL SUR LE VAGUE INTESTINAL. — Les deux isomères exercent sur l'intestin une action complexe, variable suivant les conditions expérimentales.

Cette action est à peu près semblable dans les deux cas sur l'intestin isolé du cobaye : on constate comme effet commun une action vagomimétique à laquelle vient se mêler une action musculaire dépressive.

Les deux isomères se différencient au contraire très nettement l'un de l'autre dans leurs effets sur l'intestin du chien « *in situ* ». Le tropanol se comporte comme un excitant pur dont les effets supprimés par l'atropine peuvent se manifester encore en présence de spartéine. Le pseudotropanol exerce au contraire une action d'allure nicotinique principalement dépressive, par décharge d'adrénaline dans l'organisme et action propre. L'atropine laisse encore s'exercer l'effet inhibiteur. La spartéine annihile sensiblement tout effet du pseudotropanol.

On constate donc ici pour la première fois que le pseudotropanol se différencie de son isomère par la décharge d'adrénaline qu'il peut provoquer dans l'organisme.

2° CORDE DU TYMPAN

A. ACTION DU TROPANOL SUR LE DÉBIT DE LA SOUS-MAXILLAIRE PROVOQUÉ PAR L'EXCITATION ÉLECTRIQUE DE LA CORDE DU TYMPAN. — On opère sur des chiens chloralosés, à canal de Wharton isolé et cathétérisé. Au moyen d'un courant induit fourni par le chariot de Dubois-Reymond, on excite la corde du tympan d'une manière discontinue ou continue. Lorsque *l'excitation est discontinue*, on lui donne une intensité, une fréquence et une durée identiques autant qu'il est possible au cours des essais successifs. On recueille la salive et on évalue l'importance du débit soit d'après le nombre de gouttes sécrétées, soit d'après le volume recueilli dans une éprouvette en un temps donné (30 à 60 secondes). Après avoir obtenu quelques chiffres de débit suffisamment rapprochés, on injecte par la voie intraveineuse des doses plus ou moins fortes de produit, et l'on excite de nouveau la corde du tympan.

Lorsque l'on fait *l'excitation électrique continue* de la corde du tympan par les courants induits, on constate que pour un écartement donné des bobines, la fréquence du courant restant constante, le débit de la glande passe par un maximum, puis diminue rapidement. Si l'on augmente l'intensité du courant en rapprochant les bobines d'induction, on observe une nouvelle pointe en clocher, puis une nouvelle chute de la sécrétion salivaire. En augmentant encore progressivement l'intensité, on peut cependant arriver à une sorte de plateau sécrétoire assez net pour que l'on puisse apprécier l'action du produit à étudier sur le débit.

L'une et l'autre techniques, parfois associées, ont été utilisées suivant les cas.

Le tropanol exerce une action d'arrêt sur le débit d'une glande sécrétant sous l'influence d'une excitation électrique discontinue, mais l'intensité de cette action d'arrêt varie avec les animaux et les doses utilisées. Parfois la sécrétion est seulement diminuée, parfois elle est tarie pendant un temps plus ou moins prolongé. L'action d'arrêt du tropanol ne dépend pas de l'action hypotensive de ce corps [22 et 33].

B. ACTION DU TROPANOL SUR LA SÉCRÉTION SOUS-MAXILLAIRE PROVOQUÉE PAR LA PILOCARPINE. — Les effets du tropanol sur l'excitation

électrique de la corde du tympan, aussi intéressants qu'ils soient, ne permettent pas de localiser les effets de ce tropanol, de déterminer si son action se porte sur les ganglions, à la manière de la nicotine; ou sur les cellules glandulaires innervées par la corde du tympan, à la manière de l'atropine (A., B. et P. Chauchard [4]).

On peut y parvenir en étudiant les effets du tropanol sur une glande sécrétant sous l'influence de la pilocarpine. On peut constater un antagonisme entre les deux alcaloïdes. La pilocarpine injectée à une dose normalement active chez un animal qui a reçu du tropanol ne donne plus de sécrétion. Il vaut mieux faire agir le tropanol après avoir provoqué d'abord la sécrétion de la glande par la pilocarpine. L'expérience doit être cependant conduite avec des précautions spéciales, car si l'on injecte des doses fortes de pilocarpine on obtient une sécrétion abondante mais peu durable, et si l'injection d'un paralysant de la corde du tympan était faite quand la sécrétion est en décroissance, on pourrait attribuer au produit ce qui n'est que la diminution normale du débit provoqué par la pilocarpine.

On est donc amené à faire l'injection lente et continue de faibles doses de pilocarpine [25]. On opère sur des chiens chloralosés et soumis à la respiration artificielle et dont on enregistre la pression carotidienne. On prend un volume d'une solution de nitrate de pilocarpine tel qu'il représente 1 milligramme de ce sel par kilogramme d'animal, et on dilue ce volume dans 200 centimètres cubes d'eau salée à 7 p. 1.000. On a ainsi une solution dont 2 centimètres cubes représentent 1/100 de milligramme de pilocarpine par kilogramme d'animal. On fait, par une saphène de l'animal en expérience, la perfusion lente de cette solution. Lorsque la salive commence à s'écouler par le canal de Wharton, on règle le débit de la solution de pilocarpine pour obtenir un écoulement suffisamment constant de salive, évalué d'après le nombre de gouttes qui tombent de la canule en 30 secondes par exemple.

On peut obtenir ainsi assez facilement une sorte de plateau sécrétoire. On injecte alors par l'autre saphène le produit dont on veut étudier l'action, en l'espèce le tropanol. Des doses fortes de ce produit (0 gr. 10 par kilogramme) injectées en une seule fois provoquent en général l'arrêt brusque et presque total de la sécrétion (fig. 12, p. 34). L'action est de courte durée : sous l'influence de la pilocarpine, dont on continue toujours l'injection, on voit le débit salivaire reprendre et s'accroître progressivement jusqu'à atteindre sa valeur initiale, lorsque la quantité de pilocarpine injectée est suffisante pour compenser l'action d'arrêt exercée par le tropanol.

On constate qu'il faut injecter de 1/10 à 2,5/10 de milligramme de

pilocarpine, suivant les expériences, pour ramener à son taux initial un débit salivaire abaissé par 0 gr. 10 de tropanol, c'est-à-dire que le rapport $\frac{\text{Pilocarpine}}{\text{Tropanol}}$ varie de 1/1.000 à 1/400.

Si l'on fait, au moment où la sécrétion salivaire est rétablie, une nouvelle injection intraveineuse de tropanol, un nouvel arrêt sécrétoire se produit à peu près dans les mêmes conditions que précédemment : il peut être levé à son tour par une quantité suffisante de pilocarpine.

Si l'on fait alors le rapport des deux antagonistes, on obtient des chiffres à peu près semblables aux premiers.

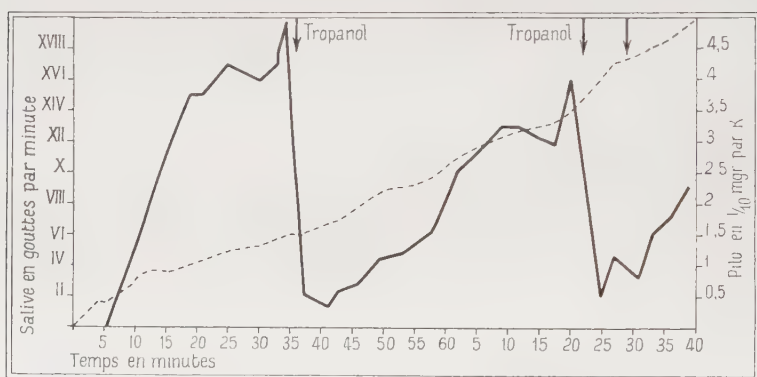


FIG. 12. — Action du tropanol sur le débit d'une glande sous-maxillaire sécrétant sous l'influence de la pilocarpine.

Chien ♀, 13 kg.; respiration artificielle. L'ordonnée de gauche (à laquelle correspond le gros trait plein) donne le nombre de gouttes de salive sécrétée par minute; celle de droite (trait pointillé) donne la quantité de nitrate de pilocarpine injectée en dixièmes de milligramme par kilogramme d'animal. En abscisses, les temps en minutes. Aux points marqués ↓, on injecte 0 gr. 10 de tropanol par kilogramme.

Une nouvelle injection de tropanol donne en général une action d'arrêt moins nette, les actions antagonistes n'étant pas indéfiniment réversibles.

A'. ACTION DU PSEUDOTROPANOL SUR LE DÉBIT DE LA SOUS-MAXILLAIRE PROVOQUÉE PAR L'EXCITATION ÉLECTRIQUE DE LA CORDE DU TYMPAN. — Lorsqu'on étudie l'action du pseudotropanol sur le débit d'une glande sécrétant sous l'influence d'une excitation électrique continue,

comme on l'a exposé ci-dessus, on constate que son injection intraveineuse à la dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par kilogramme provoque généralement une hypersécrétion considérable et toute temporaire, à laquelle succède un arrêt sécrétoire total si on laisse inchangé l'écartement des bobines. Si on augmente l'intensité du courant, on constate que le débit se relève et finit par dépasser plus ou moins rapidement la valeur qu'il avait au moment de l'injection du produit. Une deuxième injection de pseudotropanol à la même dose reproduit les mêmes phénomènes, mais l'arrêt sécrétoire est moins prononcé. Cependant, lorsqu'on arrive aux doses totales de 0 gr. 04 à 0 gr. 06 par kilogramme, on observe que l'arrêt sécrétoire s'accroît au point que le débit devient nul ou sensiblement nul pendant un temps prolongé. Il peut rester tel, même quand on augmente au maximum l'intensité du courant électrique, ou bien s'accroître à nouveau au fur et à mesure que l'on rapproche les bobines d'induction, et reprendre pour un écartement égal à 0 une valeur voisine de celle qu'il avait avant la dernière injection du pseudotropanol.

En somme, le pseudotropanol, agissant sur une glande soumise à une excitation électrique continue, produit une hypersécrétion salivaire temporaire, puis un arrêt sécrétoire plus ou moins marqué suivant les doses. L'hypersécrétion initiale et la possibilité de la reprise de la sécrétion sous l'action d'un courant intensifié permettent déjà de penser que le pseudotropanol n'agit pas à la manière de l'atropine en portant ses effets inhibiteurs jusqu'aux cellules sécrétrices de la glande, mais qu'il provoque, comme la nicotine, l'arrêt de la conduction électrique au niveau des ganglions du nerf sécréteur.

B'. ACTION DU PSEUDOTROPANOL SUR LA SÉCRÉTION SALIVAIRE PROVOQUÉE PAR LA PILOCARPINE. — En utilisant la méthode décrite ci-dessus de perfusion lente de pilocarpine, on a constaté que le pseudotropanol, injecté par la voie intraveineuse sous forme de chlorhydrate neutre à la dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par kilogramme, produit toujours (et le plus souvent après une phase passagère d'hypersécrétion) une diminution très notable de la sécrétion salivaire. Mais il est nécessaire, au cours de ces expériences, d'enregistrer la pression artérielle et de ne considérer comme valables que les expériences au cours desquelles la pression artérielle a gardé jusqu'au bout un niveau suffisant pour que soit assurée l'irrigation de la glande.

Dans certains cas, le pseudotropanol combat mal l'action hypotensive de la pilocarpine et, ces deux alcaloïdes additionnant leurs effets toxiques, la pression artérielle subit une chute et le rythme cardiaque un ralentissement qui s'accroissent progressivement.

On constate alors que le pseudotropanol produit un arrêt prolongé et complet de la sécrétion, et que la continuation de l'injection de pilocarpine ne ramène qu'une sécrétion très faible sinon nulle.

Lorsqu'au contraire les injections successives de pilocarpine et de pseudotropanol ne troublent pas trop profondément la pression artérielle et le rythme cardiaque, on constate que le pseudotropanol provoque l'arrêt partiel (exceptionnellement total) de la sécrétion salivaire. Cet arrêt est temporaire : la continuation de l'injection de pilocarpine provoque plus ou moins rapidement (fig. 13) le retour du débit

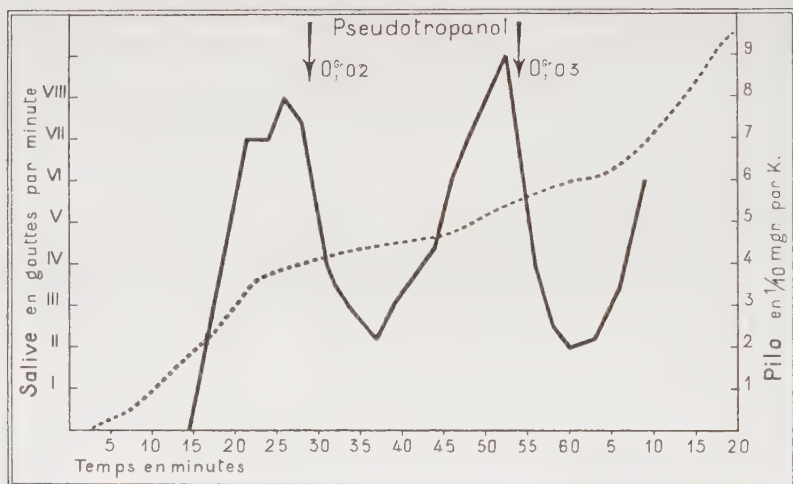


FIG. 13. — Action du pseudotropanol sur le débit d'une glande sous-maxillaire sécrétant sous l'influence de la pilocarpine.

Chien ♂, 5 kg. 2; respiration artificielle. Mêmes indications générales que pour la figure 12. Aux points marqués ↓, on injecte 0 gr. 02 et 0 gr. 03 de pseudotropanol par kilogramme.

à son niveau normal (dans un cas ce retour n'a été que partiel). Une nouvelle injection de pseudotropanol à la dose de 0 gr. 02 à 0 gr. 03 par kilogramme provoque une nouvelle diminution plus ou moins marquée du débit. Dans ces expériences considérées comme correctes, le pseudotropanol a donc provoqué l'arrêt temporaire de la sécrétion salivaire et la pilocarpine a rétabli, en général, le débit normal.

Si l'on fait les rapports des antagonistes, on constate qu'au moment où le pseudotropanol diminue la sécrétion, on a injecté (moyenne de 6 expériences) 60 de pseudotropanol pour 1 de pilocarpine. Lorsque la pilocarpine a rétabli le débit à sa valeur initiale, on trouve un rapport

à peu près semblable au premier : 56 pour 1 (46 si l'on excepte l'expérience au cours de laquelle la pilocarpine n'a ramené le débit d'abord abaissé par le pseudotropanol qu'à la moitié de sa valeur initiale).

Si l'on se rappelle qu'il a fallu 1 de pilocarpine pour rétablir le débit abaissé par 400 ou 1.000 de tropanol, on peut conclure qu'il faut approximativement plus de 10 fois plus de tropanol que de pseudotropanol pour combattre l'action d'une même dose de pilocarpine.

Si l'on admet avec Cushny que la sécrétion provoquée par 10 (exactement 9,5) de pilocarpine est arrêtée par 1 d'atropine, on obtient les chiffres approximatifs d'activité comparée que voici :

$$\text{Pour 1 de pilocarpine, il faut } \left\{ \begin{array}{ll} 0,10 & \text{d'atropine,} \\ 60 & \text{de pseudotropanol,} \\ 700 & \text{de tropanol.} \end{array} \right.$$

Le tropanol est donc 7.000 fois et le pseudotropanol 600 fois moins énergétique que l'atropine.

MÉCANISME DE L'ACTION D'ARRÊT EXERCÉE PAR LE PSEUDOTROPANOL ET LE TROPANOL. — Si une différence quantitative sépare les deux isomères, le mécanisme de leur action semble bien être le même. Est-ce une action atropinique s'exerçant au niveau des cellules glandulaires elles-mêmes ? On pourrait le penser, puisque sous l'action de l'un et l'autre composé la sécrétion salivaire peut être, au moins temporairement, presque complètement tarie. Mais, à la vérité, les effets observés se rapprochent, à l'intensité près, de ceux qu'exercent la nicotine et la spartéine sur une glande sécrétant sous l'influence de la pilocarpine [36]. Le pseudotropanol serait plus proche de la nicotine que le tropanol, car il provoque souvent au moment de son injection une hypersécrétion salivaire passagère et le tropanol ne fait rien de semblable.

CONCLUSIONS : ACTIONS DU TROPANOL ET DU PSEUDOTROPANOL SUR LA SÉCRÉTION DE LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE. — Le tropanol et le pseudotropanol diminuent le débit de la glande sous-maxillaire dont le nerf sécréteur est excité par le courant électrique ou la pilocarpine. Leur action s'exerce au niveau des ganglions. Le pseudotropanol est plus actif que son isomère et, à la manière de la nicotine, augmente la sécrétion salivaire avant de la diminuer.

3° MOTEUR OCULAIRE COMMUN

ACTION DU TROPANOL ET DU PSEUDOTROPANOL SUR L'ŒIL ÉNUCLÉÉ DE GRENOUILLE. — Alors que l'atropine exerce la puissante action mydriatique que l'on sait, le tropanol passe généralement pour n'exercer qu'une action mydriatique très faible ou nulle quand on l'injecte à dose très élevée chez certains animaux sensibles ou qu'on instille ses solutions dans l'œil [3, 9 et 39], de sorte que le rôle de l'estérification par l'acide tropique [46] serait capital.

A la vérité, on peut montrer sur l'œil énucléé de grenouille que le tropanol possède bien des propriétés mydriatiques.

La méthode de détermination de l'activité des corps sur l'œil énucléé de grenouille a été exposée par ailleurs [46]; nous ne ferons que la résumer ici. Elle consiste essentiellement à mesurer les deux diamètres a et b de la pupille d'un œil de grenouille privé de toutes ses connexions et d'en calculer la surface en mm^2 en appliquant la formule $\pi = \frac{ab}{4}$.

On suit de la sorte les variations de la surface pupillaire produites par un corps donné en solution dans le liquide de Ringer. On opère par comparaison avec un œil témoin qui baigne dans du Ringer pur.

TROPANOL. — Les solutions aqueuses de tropanol neutralisées ne montrent guère d'action que lorsqu'elles sont assez concentrées. La solution à 1 p. 750 est sensiblement inactive. Les solutions plus concentrées donnent uniquement de la mydriase (1). Dans la solution à 1 p. 500, cette mydriase est assez faible et passagère. Elle s'accroît et se prolonge, — sans qu'il y ait de proportionnalité entre la concentration et l'action, — quand on utilise des solutions à 1 p. 250, 1 p. 100 et 1 p. 50. Ces dernières se montrent spécialement actives. On n'a jamais observé de myosis, même passager.

(1) L'action mydriatique du tropanol avait déjà été signalée au cours d'un précédent travail [46].

Temps	Témoin	Expérience	Temps	Témoin	Expérience
m.	mm ²	mm ²	m.	mm ²	mm ²
0	4,710	4,710	0	5,740	5,740
5	4,710	4,710	5	4,710	4,710
10	4,710	4,710	10	2,453	2,453
	Ringer.	<i>Tropanol</i>	15	2,453	2,453
		<i>1/500.</i>		Ringer.	<i>Tropanol</i>
15	4,710	4,710			<i>1/250.</i>
20	4,710	5,298	20	2,207	2,453
30	4,710	5,740	30	2,453	3,238
40	4,710	5,298	40	2,453	4,121
50	4,121	4,710	50	1,570	4,710
60	4,121	4,710	60	1,570	4,121
70	4,121	4,710	70	1,570	4,121
			80	1,570	4,121
			90	1,570	3,777
			100	1,570	4,121

Temps	Témoin	Expérience †	Temps	Témoin	Expérience
m.	mm ²	mm ²	m.	mm ²	mm ²
0	2,953	3,926	0	6,888	4,710
5	3,434	3,926	5	6,888	4,710
	Ringer.	<i>Tropanol</i>	10	4,710	4,710
		<i>1/100.</i>	15	4,710	4,710
10	3,434	4,317		Ringer.	<i>Tropanol.</i>
15	3,434	4,317			<i>1/50</i>
20	2,953	4,710	20	4,710	4,710
30	2,453	5,298	25	4,710	4,710
40	1,962	4,710	30	4,710	7,555
50	1,962	4,317	40	4,710	8,929
60	1,962	4,317	50	3,777	8,929
70	1,570	4,317	60	3,777	7,060
			70	4,710	7,060
			80	4,710	6,476
			90	3,777	4,318

PSEUDOTROPANOL. — Si le trotyltropanol ou atropine est mydriatique, on admet que le trotylpseudotropanol ne l'est nullement [51], p. 504, pas plus que le benzoylpseudotropanol. Quand au pseudotropanol lui-même, il ne semble pas que l'on ait jamais cherché à savoir s'il exerçait une action quelconque sur la pupille. Cette action a été recherchée ici sur l'œil énucléé de grenouille.

En solution diluée (1 p. 1.000), le pseudotropanol, quand il agit, ne donne guère, lui aussi, que de la mydriase d'ailleurs assez faible.

En solution concentrée (1 p. 100), la chose est encore vraie en général : 10 fois sur 15, en effet, il se fait uniquement, avec plus ou moins de rapidité, de la mydriase. Mais 5 fois sur 15, à cette concentration de 1 p. 100, la mydriase est précédée par une phase de myosis plus ou moins accentuée et plus ou moins prolongée.

Le myosis précédant la mydriase, l'action biphasique nicotinique exercée par le pseudotropanol se retrouvent plus nettement avec la tropanone.

Temps	Témoin	Expérience
m.	mm ²	mm ²
0	4,710	3,777
5	4,317	3,777
10	4,710	4,121
	Ringer.	<i>Pseudotropanol</i> <i>à 1 p. 100.</i>
15	4,710	3,777
20	4,710	3,777
25	4,710	3,777
30	4,710	3,238
40	4,710	3,777
50	4,121	4,121
60	4,121	4,121
70	3,777	4,121
80	3,777	4,121
90	3,777	4,710
100	4,121	4,710

CONCLUSIONS : ACTIONS DU TROPANOL ET DU PSEUDOTROPANOL SUR L'ŒIL ÉNUCLÉE DE GRENOUILLE. — Le tropanol est seulement mydriatique ; le pseudotropanol peut donner du myosis avant la mydriase.

B. — SYMPATHIQUE

ACTION DU TROPANOL SUR L'EXCITABILITÉ DU SYSTÈME SYMPATHIQUE. — Chez l'animal à vagues intacts, le tropanol, en supprimant la bradycardie réflexe produite par l'hypertension, augmente les effets hypertenseurs de l'adrénaline [21 et 22]. Selon R. Hamet [18], même chez l'animal vagotomisé, le tropanol renforce généralement l'hypertension adrénalinique et il est susceptible de renforcer les effets inhibiteurs de l'adrénaline sur l'intestin.

Cependant Philippot [52] n'a pas constaté que le tropanol rendait chez l'animal vagotomisé les effets de l'adrénaline plus marqués.

A la vérité, on peut constater que chez l'animal dont on a sectionné les vagues, il y a ou il n'y a pas, suivant les animaux en expérience, renforcement par le tropanol de l'hypertension et de la vasoconstriction rénale adrénaliniques. Il faut noter d'ailleurs qu'au moment où le tropanol abaisse la pression, l'adrénaline montre une action hyper-

tensive faible : c'est seulement après plusieurs injections qu'elle développe entièrement son action.

ACTION DU PSEUDOTROPANOL SUR L'EXCITABILITÉ DU SYSTÈME SYMPATHIQUE. — Selon R. Hamet [16], le pseudotropanol excite les ganglions parasympathiques et sympathiques. Et nous avons souvent déjà fait allusion dans les chapitres précédents à l'action nicotinique de ce produit.

D'après Philippot [52], le pseudotropanol ne renforce pas les effets de l'adrénaline chez l'animal vagotomisé.

Pour notre part, nous avons constaté que le pseudotropanol exerçait, comme son isomère, une action inconstante, mais qu'il avait cependant plus de tendance que le tropanol à renforcer les effets de l'adrénaline sur la pression, le rein — même chez l'animal vagotomisé — et sur l'intestin.

R. Hamet a constaté [20] que l'yohimbine inverse l'action hypertensive du pseudotropanol. En ce qui nous concerne, nous avons constaté que le pseudotropanol peut, d'une manière inconstante d'ailleurs, exercer des effets antagonistes de ceux de l'yohimbine. Quand celle-ci a inversé les effets hypertenseurs de l'adrénaline, il est parfois donné de constater que des injections successives de pseudotropanol, — qui reste toujours hypotenseur —, diminuent puis suppriment l'effet hypotenseur de l'adrénaline. On peut même voir celle-ci élever très nettement la pression sanguine, sans que l'hypertension reprenne sa valeur initiale et sans que reparaisse la vasoconstriction rénale adrénalinique, quelles que soient les doses de pseudotropanol injectées. Le pseudotropanol peut donc être rangé parmi les corps [37] qui permettent au moins dans certains cas à l'adrénaline de récupérer, au moins partiellement, son action hypertensive malgré la présence d'un sympatholytique.

IV. — ACTION SUR LE CŒUR ET LES VAISSEAUX

I. — TROPANOL

1° ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE. — Injecté au chien par la voie intraveineuse, aux doses de 0 gr. 01 à 0 gr. 05 par kilogramme, le tropanol produit toujours (fig. 8/2, p. 27; 9/2, p. 28; 14, p. 43; 15/1, p. 45) un abaissement de la pression artérielle [32].

Cet abaissement, déjà net pour les doses mêmes très faibles (0 gr. 001 par kilogramme chez certains animaux sensibles), s'accroît en intensité et en durée proportionnellement aux doses injectées. Aux doses

inférieures à 0 gr. 05, la pression artérielle remonte progressivement jusqu'à un niveau un peu inférieur à la normale. Aux doses supérieures à 0 gr. 05, qui entraînent la mort par asphyxie, l'hypotension se prolonge jusqu'à la mort de l'animal, entrecoupée parfois par une phase de relèvement partiel et temporaire de la pression carotidienne.

L'abaissement de la pression s'accompagne du ralentissement du rythme et de l'augmentation de l'amplitude des pulsations carotidiennes. Comme cette augmentation coïncide avec une action cardiaque inotrope négative on peut penser que le ralentissement cardiaque se fait par allongement de la période diastolique [31].

Quel est le mécanisme de l'action hypotensive du tropanol ? Elle se manifeste encore très nettement chez l'animal vagotomisé ou soumis à l'action de l'atropine : il ne s'agit donc pas d'un effet vagomimétique. On a en outre montré [19] qu'en présence de spartéine à doses fortes (0 gr. 05 à 0 gr. 06 par kilogramme) le tropanol ne donne plus qu'une faible hypotension suivie d'une légère hypertension. On doit attribuer l'action hypotensive du tropanol à l'action dépressive exercée par ce produit sur le cœur et à son action paralysante sur les vaisseaux.

L'action du tropanol sur le cœur, habituellement inotrope et chronotrope négative, sera exposée et analysée plus loin.

On montrera ci-dessous aussi qu'il curarise la fibre lisse, cette action inhibitrice entraînant la vasodilatation passive. Le tropanol exercerait une action vasodilatatrice sur la patte du chien et parfois sur le rein (R. Hamet [17]). Pour Oberdisse [50], l'action vasodilatatrice artériolaire suffirait seule à expliquer l'effet hypotenseur. De fait, on peut voir celui-ci se manifester par injection de doses faibles de tropanol qui n'amènent encore aucune modification cardiaque.

Les deux effets cardiaque et vasculaire se combinent le plus souvent, leur importance relative variant suivant les cas [17].

Il faut remarquer que le tropanol exerce ici les mêmes effets que l'atropine à forte dose, qui provoque également la chute de la pression artérielle par dépression cardiaque et action angioplégique.

2° ACTION SUR L'AMPLITUDE ET LE RYTHME DU CŒUR. — Agissant sur le cœur *in situ* (méthode de suspension) aux doses de 0 gr. 01 à 0 gr. 10 par kilogramme par la voie intraveineuse, le tropanol exerce essentiellement une action dépressive sur l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires et sur le rythme du cœur. Cette action n'est pas à la vérité la seule que le tropanol puisse exercer sur le cœur. On peut observer parfois (fig. 15/1, p. 45), surtout lorsque l'on répète les injections, une phase passagère de très faible accélération cardiaque et de faible augmentation d'amplitude des contractions ventriculaires,

comme si le tropanol exerçait une action excitante quand le vague est paralysé.

Cette action excitante apparaîtrait régulièrement pour les doses élevées de tropanol [15 et 17]. En réalité, le fait est loin d'être général : même à la dose de 0 gr. 10 par kilogramme (fig. 14), le tro-

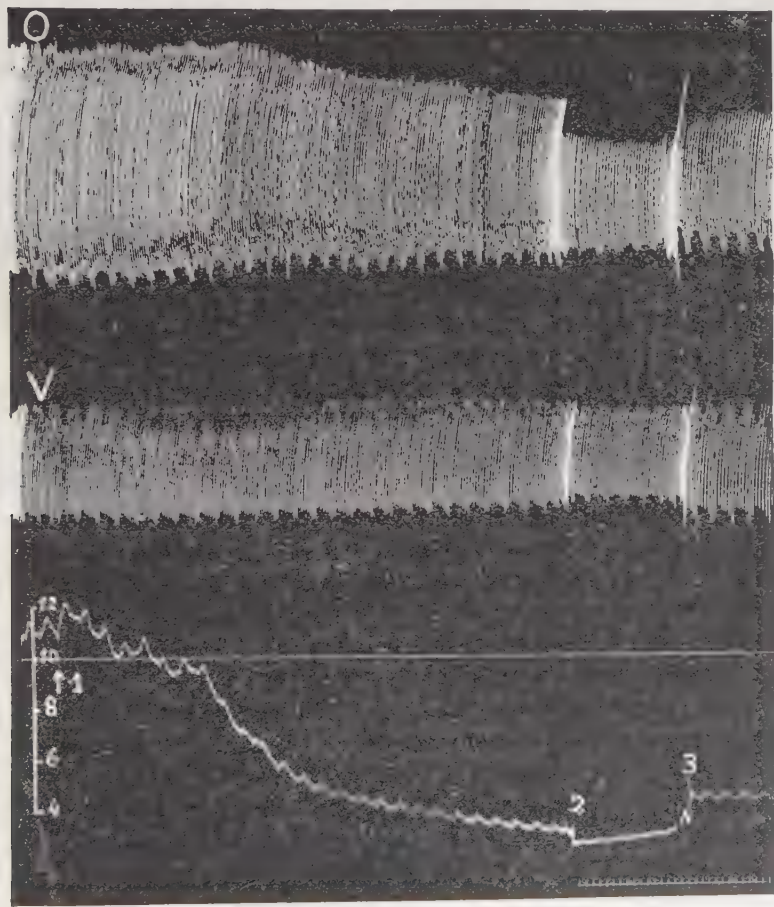


FIG. 14. — Action du tropanol sur le cœur et la pression artérielle.

Chien ♀, 4 kg. 6; vagues intacts; respiration artificielle. O = contractions auriculaires, et V = ventriculaires du cœur *in situ* (méthode de suspension). En-dessous, pression carotidienne avec trait repère à 10 cm. Hg. En bas, à droite, les temps en secondes. L'animal reçoit par la voie intraveineuse, en $\uparrow$ 1, 0 gr. 10 de tropanol par kilogramme. En 2 et 3, tracés pris respectivement deux et cinq minutes après l'injection. (Tracé réduit de 1/3.)

panol a exercé chez plusieurs animaux des effets dépressifs : diminution d'amplitude, ralentissement du rythme.

La phase d'inotropisme et de chronotropisme positifs développée par le tropanol peut apparaître avec netteté dans certaines expériences, chez l'animal soumis à la respiration artificielle. Quand le cœur est ralenti à l'extrême par le tropanol, on peut le voir amplifier assez brusquement ses battements et accélérer son rythme, l'organisme luttant par une décharge d'adrénaline contre le ralentissement excessif du cœur. On a ici comme l'ébauche de l'action adrénalino-sécrétrice si marquée dans le pseudotropanol.

La phase d'augmentation d'amplitude et d'accélération du rythme apparaît assez régulièrement quand on a d'abord soumis le cœur à l'action de la pilocarpine, et que le tropanol vient lever l'arrêt pilocarpinique du cœur (fig. 1, p. 19) (même chez l'animal d'abord soumis à la surrénalectomie double).

Mais, à part les cas ainsi définis, le tropanol se comporte essentiellement comme un corps à action inhibitrice sur le cœur.

Quelle est l'origine de cette action ? On ne peut pas la rapporter — pas exclusivement en tout cas — à une action vagomimétique d'origine centrale produite par le tropanol, car ce composé ralentit et déprime encore le cœur après vagotomie.

Si l'action dépressive est périphérique, est-elle vagomimétique, ou s'exerce-t-elle sur le muscle cardiaque ? Il semble bien que, tout comme l'action hypotensive, elle soit essentiellement d'origine musculaire : chez l'animal préalablement soumis à l'action de l'atropine, on voit généralement le tropanol, qui abaisse toujours la pression, ralentir encore faiblement le cœur et diminuer faiblement l'amplitude des contractions auriculaires ou ventriculaires, parfois les deux.

Cependant, chez certains animaux atropinisés, le tropanol, tout en abaissant la pression, exerce sur l'oreillette ou sur le ventricule une action inotrope légèrement positive, tandis qu'il ralentit ou accélère le rythme.

Lorsque l'on renouvelle les injections de tropanol à dose assez forte — toujours chez l'animal atropinisé — on constate que s'il produit encore de l'hypotension il augmente légèrement l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires, et qu'il accélère faiblement le rythme. Mais cette action légèrement excitante, le tropanol peut l'exercer — on l'a vu ci-dessus — à l'état normal par la répétition des doses.

Il semble en résumé que l'atropine ne modifie guère l'action du tropanol aussi bien sur le cœur que sur la pression et qu'il s'agit ici, en

général, d'une action dépressive exercée sur le myocarde comme sur la fibre lisse — action dépressive que l'on voit d'ailleurs l'atropine exercer elle-même aux doses fortes.

II. — PSEUDOTROPANOL

1° ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE. — Injecté au chien par la

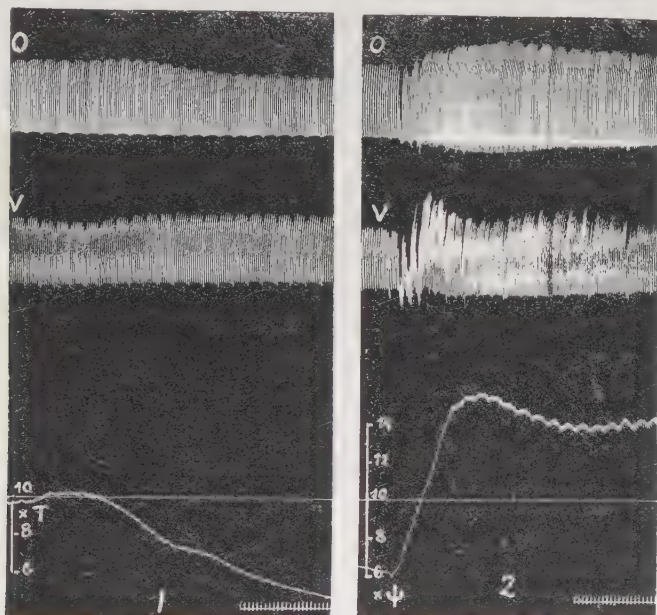


FIG. 15. — Actions comparées du tropanol et du pseudotropanol sur le cœur et la pression artérielle chez le même animal soumis à l'action de l'atropine.

1, chien ♂, 8 kg. 7; vagotomie double, respiration artificielle. Or = contractions auriculaires, et V = ventriculaires du cœur *in situ* (méthode de suspension). En-dessous, tracé de pression carotidienne avec trait repère à 10 cm. Hg. En bas, à droite, les temps en secondes. L'animal a reçu tout d'abord 1/4 de milligramme de sulfate d'atropine par kilogramme par la voie intraveineuse. On lui injecte par la même voie, en $\times T$, 0 gr. 02 de tropanol par kilogramme.

2, mêmes indications générales que pour 1. L'animal reçoit, en $\times \psi$, 0 gr. 02 de pseudotropanol par kilogramme. (Tracé réduit de 1/2.)

voie intraveineuse à la dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par kilogramme, le pseudotropanol exerce essentiellement une action hypertensive d'allure adrénalinique ou plutôt nicotinique [58], en ce sens que la montée de

la pression artérielle est précédée par une phase, d'ailleurs courte et parfois peu marquée, d'hypotension (fig. 8/1, p. 26). Cette phase d'hypotension peut être très prolongée et s'accompagner d'un ralentissement considérable du cœur chez l'animal d'abord soumis à l'action de l'ésérine.

L'hypertension entraîne le ralentissement du cœur par un mécanisme réflexe. Mais la bradycardie a pour origine aussi une action excitante directe exercée au niveau des terminaisons intracardiaques du vague, car elle s'observe encore — bien qu'atténuée — chez l'animal à vagues sectionnés soumis à l'action du pseudotropanol. Tout ralentissement disparaît et fait place à l'accélération chez l'animal préalablement atropinisé (fig. 15/2, p. 45).

L'action hypertensive du pseudotropanol, plus ou moins intense suivant les animaux en expérience, est en général bien marquée et assez prolongée.

Si on répète les injections, on constate toujours que les effets hypertenseurs sont de moins en moins marqués. Cette atténuation peut être particulièrement rapide, surtout pour les doses fortes de produit, et même pour les doses faibles, chez certains animaux. On peut ainsi obtenir finalement une hypertension très réduite ou même une véritable hypotension. Celle-ci apparaît d'autant plus vite que l'action hypertensive initiale était plus réduite.

L'hypertension est sous la dépendance d'une vasoconstriction périphérique, comme le montre le tracé oncographique du rein, et d'une action cardiaque.

Elle a pour origine une action adrénalino-sécrétrice et une action sympathomimétique propre exercée par le pseudotropanol. En effet, chez l'animal privé de ses surrénales, on observe encore une élévation de pression nette, bien que réduite par rapport au normal (fig. 9/1, p. 28) et qui s'accompagne alors d'une dilatation passive du rein. Chez l'animal surrénoprivé et atropinisé, le pseudotropanol augmente encore l'amplitude et accélère le rythme des contractions cardiaques.

Chez l'animal d'abord soumis à l'action de la spartéine à la dose de 0 gr. 02 par kilogramme, le pseudotropanol n'exerce plus qu'un effet cardiovasculaire très réduit, souvent même peu sensible (1).

L'yohimbine inverse les effets hypertenseurs du pseudotropanol [20]. Celui-ci se comporte ici encore comme un composé nicotinique.

2° ACTION SUR L'AMPLITUDE ET SUR LE RYTHME DU CŒUR. — Injecté aux mêmes doses que ci-dessus, le pseudotropanol produit successive-

(1) A ces doses, la spartéine laisse au contraire le tropanol exercer ses effets vasculaires et cardiaques habituels, et fournit un élément supplémentaire de différenciation entre les deux isomères.

ment : 1° *Une phase passagère d'inotropisme et de chronotropisme négatifs* qui se manifeste encore après vagotomie, au moins quand on injecte d'emblée des doses fortes. La diminution de l'amplitude est surtout manifeste au niveau de l'oreillette. Il s'agit, comme on l'a dit ci-dessus, d'un effet vagomimétique réflexe (par hypertension) et direct : l'atropine le supprime (fig. 15/2, p. 45). 2° *Une phase d'accélération* relative si les vagues sont intacts, plus marquée s'ils sont sectionnés; d'accélération et d'augmentation d'amplitude très marquée, et de type adrénalinique, quand les vagues sont paralysés par l'atropine. Le rythme et l'amplitude des contractions cardiaques retrouvent ensuite une valeur normale ou inférieure à la normale. Il semble d'ailleurs qu'au moins les doses fortes de pseudotropanol exercent finalement un effet dépressif sur le cœur.

Ces actions montrent que le pseudotropanol appartient au groupe des composés nicotiniques qui semblent exciter d'abord par voie réflexe et d'une manière directe aussi les terminaisons intracardiaques du vague, puis paralysent ensuite au moins partiellement le pneumogastrique et exercent une action sympathomimétique.

D'ailleurs les effets cardiaques comme les effets vasculaires du pseudotropanol s'atténuent au fur et à mesure que l'on répète les injections.

CONCLUSIONS : ACTIONS DU TROPANOL ET DU PSEUDOTROPANOL SUR LE CŒUR ET LES VAISSEAUX. — Les deux isomères exercent deux effets absolument opposés sur la pression artérielle : le tropanol est hypotenseur, le pseudotropanol est hypertenseur. Leurs effets s'opposent aussi sur le cœur ainsi qu'on peut le voir avec netteté chez l'animal atropinisé, l'atropine éliminant les phénomènes secondaires dus à l'hypertension. On voit souvent dans ce cas le tropanol déprimer l'amplitude du cœur et ralentir son rythme, tandis que le pseudotropanol augmente l'amplitude du cœur et accélère son rythme.

V. — ACTION SUR LES MUSCLES STRIÉS

I. — TROPANOL

ACTION SUR L'EXCITABILITÉ MUSCULAIRE EN GÉNÉRAL. COMPARAISON AVEC L'ATROPINE. — L'action toxique générale du tropanol s'exerce, on l'a vu, dans le sens de la dépression. Si celle-ci semble être d'origine surtout centrale, elle peut être renforcée par une action dépressive périphérique s'exerçant sur la fibre musculaire striée.

D'autre part, les effets hypotenseurs que le tropanol exerce indépendamment du parasymphatique laissent présumer que ce corps diminue l'excitabilité du muscle lisse.

La détermination de l'action du tropanol sur l'excitabilité des deux variétés de muscles était donc intéressante, d'autant plus qu'elle devait permettre de comparer cette action à celle de l'atropine.

Von Bezold et Bloebaum [2] ont fait connaître que l'atropine injectée à des grenouilles diminue l'excitabilité du muscle squelettique par son nerf, alors qu'elle change à peine son excitabilité directe. Cushny [5] constatait que l'atropine produit par injection à dose forte, chez la grenouille, de la fatigue musculaire, comme le font les petites doses de curare. L'excitation électrique, même continue, du sciatique n'amène plus le tétanos du gastrocnémien; mais le muscle répond encore à l'excitation directe.

F. Haffner [12] concluait d'expériences de perfusion des extrémités postérieures de la grenouille par du Ringer additionné d'atropine, ou d'expériences d'immersion des gastrocnémiens dans ce même liquide, que l'atropine peut, aux concentrations limites de 1/10.000 dans le premier cas et de 1/1.000 dans le second, supprimer d'abord l'excitabilité du muscle squelettique par le nerf moteur, puis, après un temps prolongé, l'excitabilité directe du muscle.

En 1922, Masayama [48] montrait que l'atropine supprime et les mouvements musculaires spontanés observés sur le muscle droit de l'abdomen de la grenouille après immersion prolongée dans le Ringer, et les contractions obtenues au niveau de ce muscle ou du sartorius au moins par les chocs de faible intensité.

ACTION DU TROPANOL SUR LA CHRONAXIE DU GASTROCNÉMIEN DE LA GRENOUILLE. — Les méthodes utilisées par les auteurs précités dans l'étude des effets de l'atropine sur l'excitabilité musculaire manquaient de finesse et de précision. C'est ainsi que F. Haffner, dans le travail mentionné ci-dessus, prenait comme intensité liminaire du courant d'induction celle qui déclenchait non pas une simple secousse musculaire, mais une contraction musculaire tétanique.

Les mesures chronaximétriques devaient apporter ici leur précision et leur netteté habituelles (1).

M^{me} M. Lapicque et C. Veil [44 et 61] ont montré que l'atropine agissant sur les différentes variétés de muscles, exerçait d'autant plus rapidement ses effets qu'elle agissait sur un muscle à chronaxie plus

(1) Il nous semble inutile d'insister sur le mode de détermination de la chronaxie qui est passée dans la pratique courante. On pourra se reporter à l'ouvrage de L. Lapicque [41].

élevée. Elle se montre un curarisant assez électif de la fibre lisse, ne modifiant que plus tardivement et à forte concentration la chronaxie du muscle strié. Cette constatation a un intérêt tout spécial en ce qui concerne le cœur : la chronaxie du faisceau de His s'élève, sous l'influence de l'atropine, avant celle du myocarde; et celle-ci avant celle du muscle strié ordinaire.

En ce qui concerne l'action de l'atropine sur le système nerf/muscle, il s'agit bien ici d'une curarisation vraie suivant la définition de L. et M. Lapicque : l'atropine élève la chronaxie du muscle et quand l'hétérochronisme obtenu entre nerf et muscle est suffisant (après deux à trois heures de contact du gastrocnémien avec une solution de sulfate d'atropine à 1 p. 1.000), l'excitation du nerf devient inefficace.

Nous allons voir que le tropanol n'agit guère sur le muscle strié qu'à de fortes concentrations, tandis qu'il se montre actif même à de faibles concentrations sur le muscle lisse; il se comporte donc, à l'intensité près, comme l'atropine.

L'action du tropanol utilisé en solution neutralisée a été étudiée à des concentrations variant de 1 p. 1.000 à 1 p. 100. Cette action n'est pas absolument régulière et il ne sera exposé ici que les résultats le plus souvent obtenus.

À la concentration de 1 p. 1.000, la rhéobase du gastrocnémien a seule subi une élévation, la chronaxie restant inchangée.

À 1 p. 500, élévation de la rhéobase; la chronaxie du muscle reste stationnaire ou s'élève.

Il faut arriver aux concentrations de 1 p. 200 et plus élevées pour observer nettement l'élévation de la chronaxie. Cette élévation est plus ou moins marquée et plus ou moins rapide; elle est parfois précédée d'une phase passagère de faible abaissement. Quand elle est assez marquée, elle entraîne l'inexcitabilité du muscle par son nerf. On arrive rarement, même à la concentration de 1 p. 100, à l'inexcitabilité directe totale.

Les faibles concentrations ne produisent pas d'abaissement manifeste de la chronaxie du muscle comme on l'observe avec le pseudotropanol et la tropanone (on y reviendra plus loin), mais seulement parfois un abaissement léger et passager. D'ailleurs on n'observe jamais avec le tropanol sur l'animal entier les mouvements musculaires que déclenchent le pseudotropanol et surtout la tropanone.

En ce qui concerne la chronaxie du nerf, ou bien le tropanol ne la modifie pas sensiblement, et l'on pourrait alors considérer ce corps comme un curarisant vrai; ou bien il lui fait subir, surtout à concentration élevée, un abaissement en général passager qui accentue le décalage entre les deux chronaxies musculaire et nerveuse.

On peut conclure que le tropanol agit sur l'excitabilité du muscle strié dans le même sens, mais moins intensément encore que l'atropine.

ACTION DU TROPANOL SUR LA CHRONAXIE DU SCIATIQUE
ET DU GASTROCNÉMIEN

SCIATIQUE			Temps	GASTROCNÉMIEN		
Voltage rhéobasique en millivolts	Capacité en mill. de microfarads	Chronaxie en σ		Voltage rhéobasique en millivolts	Capacité en mill. de microfarads	Chronaxie en σ
10	160	0,600	h. m.	420	165	0,618
5	140	0,525	16 45	350	165	0,618
Ringer.			16 55	Tropanol à 1 p. 100.		
15	140	0,525	17 05	370	165	0,618
Tropanol à 1 p. 100.			17 15	380	155	0,581
20	165	0,618	17 25	Tropanol à 1 p. 100.		
50	35	0,131	17 35	390	170	0,637
30	135	0,506	17 45	390	165	0,618
			17 55	370	240	0,900
			18 05	450	250	0,937
			18 15	460	270	1,012
				490	325	1,118

ACTION DU TROPANOL SUR LA CHRONAXIE DU SCIATIQUE

Temps	Voltage rhéobasique en millivolts	Capacité en mill. de microfarads	Chronaxie en σ
h. m.			
15 10	40	35	0,131
15 20	40	35	0,131
Tropanol à 1 p. 200.			
15 30	30	35	0,131
15 40	30	27	0,101
15 50	30	30	0,112
16	30	32	0,120
16 10	30	34	0,127
16 20	40	27	0,101
16 40	30	37	0,137

II. — PSEUDOTROPANOL

ACTION DU PSEUDOTROPANOL SUR LA CHRONAXIE DU GASTROCNÉMIEN DE LA GRENOUILLE. — Ainsi qu'on l'a noté au début, lors de l'étude de l'action générale, le pseudotropanol se montre surtout chez le rat et après la mort excitant de la musculature striée. Le pseudotropanol est, dans la série des composés étudiés, le premier terme qui exerce cette activité spéciale. Plusieurs corps dérivés du tropanol, du pseudotropanol et de la pseudopelletiérine ont la même propriété, plus ou moins marquée [28].

Pour nous borner ici à l'étude comparative du tropanol et de son isomère, rappelons seulement que le tropanol et aussi son dérivé déméthylé à l'azote, le nortropanol ou tropigénine, n'exercent aucune action musculaire excitante, tandis que le pseudotropanol et le nortropotropanol peuvent provoquer des contractions musculaires.

Dans le cas du pseudotropanol, l'action est assez discrète; elle est beaucoup plus marquée dans le cas de la tropanone dont l'étude a été en conséquence poussée davantage.

On a seulement étudié sur la chronaxie du gastrocnémien de la grenouille l'effet des solutions à 1 p. 100, 1 p. 500 et 1 p. 1.000. Cet effet s'est montré en général assez irrégulier. La rhéobase est seule presque toujours augmentée. Les solutions à 1 p. 100 rendent rapidement le muscle inexcitable.

Avec les solutions à 1 p. 500 et à 1 p. 1.000, les variations de chronaxie imposées au muscle par le pseudotropanol se font dans un sens ou dans l'autre.

ACTION DU PSEUDOTROPANOL SUR LA CHRONAXIE DU GASTROCNÉMIEN

Temps	Voltage rhéobasique en millivolts	Capacité en mill. de microfarads	Chronaxie en σ
h. m.			
16 20	350	110	0,412
16 30	340	115	0,431
		Pseudotropanol à 1 p. 500.	
16 40	620	49	0,183
16 50	360	100	0,375
17	560	107	0,401
17 10	560	107	0,401
17 20	880	65	0,243
17 30	610	140	0,490
17 40	620	153	0,573
18 05	620	177	0,663
18 15	640	196	0,735

Ces solutions peuvent provoquer un abaissement notable et prolongé de la chronaxie, qui se relève ensuite pour dépasser sa valeur normale.

Quant aux variations de la rhéobase et de la chronaxie du nerf sous l'influence du pseudotropanol, celles qui ont été observées sous l'action des solutions à 1 p. 500 et à 1 p. 1.000 nous ont semblé trop irrégulières pour mener à une conclusion.

En somme, le pseudotropanol se différencie ici du tropanol surtout par le fait qu'il peut exercer une faible action musculaire excitante, et que celle-ci peut se traduire par un abaissement de la chronaxie du gastrocnémien de grenouille.

VI. — ACTION SUR LES MUSCLES LISSES

1. — TROPANOL

Cette action semble avoir été peu étudiée jusqu'ici. Pour Macht [47], elle serait très faible.

ACTION DU TROPANOL SUR LA CHRONAXIE DU PIED D'ESCARGOT (1). — L'action du tropanol sur la chronaxie du pied d'escargot a été étudiée

Temps	Voltage rhéobasique en millivolts	Chronaxie en σ
h. m.		
16 30	300	2
16 40	300	> 2
16 45	300	3
16 55	300	3
	Tropanol à 1 p. 500.	
17 05	400	3
17 15	400	3
17 25	700	5
17 35	700	7
17 45	800	10
17 55	950	10
18 05	990	10
18 15	Inexcitable en 1 h. 20.	

(1) La détermination de la chronaxie du pied d'escargot a été faite au moyen du chronaximètre de L. Lapicque, en suivant la technique décrite par cet auteur [41]. Le montage utilisé permettait de suivre l'évolution de la chronaxie sous l'influence des produits étudiés sur trois pieds d'escargot en même temps.

pour une échelle de concentrations assez étendue : de 1 p. 100 à 1 p. 50.000. A toute concentration nettement active (1/100, 1/250, 1/500, 1/750, 1/1.000, 1/1.100), le tropanol produit l'augmentation de la rhéobase et de la chronaxie.

Pour les concentrations de 1/100 à 1/500, le muscle devient rapidement inexcitable. A partir de 1/750 et au-dessus, le muscle reste encore excitable.

La concentration minima active du tropanol est voisine de 1 p. 1.200. Des solutions de ce titre augmentent rhéobase et chronaxie, ou bien les laissent inchangées.

Des solutions à 1 p. 1.400 n'amènent pas de modification. Aucune des faibles concentrations expérimentées (1/2.000, 1/4.000, 1/10.000, 1/50.000) ne produit d'abaissement de la rhéobase ou de la chronaxie.

Il faut remarquer ici encore que le tropanol exerce sur le muscle lisse les mêmes effets que l'atropine, mais à dose beaucoup plus considérable. Signalons par exemple que l'atropine agit encore sur le pied d'escargot à la concentration de 1 p. 50.000, rendant assez rapidement le muscle inexcitable.

Le tropanol agit aussi sur les muscles lisses à des concentrations plus faibles que celles qui doivent être mises en œuvre sur le muscle strié et, de ce point de vue encore, il se rapproche de l'atropine.

II. — PSEUDOTROPANOL.

ACTION DU PSEUDOTROPANOL SUR LA CHRONAXIE DU PIED D'ESCARGOT. — L'action du pseudotropanol sur le pied d'escargot a été étudiée à une échelle de concentrations très étendue, de 1/100 à 1/130.000. Ceci a permis de constater que l'action du produit variait avec la concentration, le pseudotropanol pouvant être, comme la nicotine, considéré comme un corps à action biphasique.

Les concentrations fortes (1 p. 100, 1 p. 250, 1 p. 1.000, 1 p. 2.000) ont pour effet d'augmenter la rhéobase et la chronaxie. Le muscle devient inexcitable en un temps d'autant plus court que la solution est plus concentrée, et qui varie de 10 minutes (solution à 1 p. 100) à 1 h. 45 (solution à 1 p. 2.000).

Les solutions à 1 p. 5.000 et 1 p. 10.000 font subir à la rhéobase et à la chronaxie des variations de part et d'autre de leurs valeurs normales, et l'on note ici pour la première fois un abaissement plus ou moins net, plus ou moins passager de la rhéobase et de la chronaxie. Cet abaissement, quelquefois initial, est souvent précédé d'une élévation des deux paramètres : celle-ci se produit toujours après un contact

suffisant du muscle avec le pseudotropanol. Le muscle reste toujours excitable cependant, même après un temps prolongé, et il en sera ainsi pour toutes les faibles dilutions étudiées.

A partir du titre de 1 p. 20.000 et jusqu'à 1 p. 130.000 (concentration qui n'est plus active), le pseudotropanol augmente l'excitabilité normale du muscle lisse : on observe en effet une excitation du muscle sans décharge, au simple contact de la solution, après des temps qui varient de 10 minutes à 1 h. 1/2 et plus. Pour les solutions les plus diluées, on peut se demander s'il y a excitation vraie du muscle ou seulement sensibilisation de ce muscle aux agents extérieurs.

L'augmentation de l'excitabilité musculaire se traduit aussi par

ACTION DU PSEUDOTROPANOL SUR LA CHRONAXIE
DU PIED D'ESCARGOT

Temps	Voltage rhéobasique en millivolts	Chronaxie en σ
h. m.		
13 30	70	15
13 45	80	15
14	80	15
Pseudotropanol à 1 p. 20.000. Réaction après quelques minutes de contact.		
14 15	60	12
14 30	40	10
14 45	20	10
15	20	8
15 15	Faible réaction sans courant.	
15 30		
15 45	10	8
16	Réaction sans courant. Réaction sans courant.	
16 15		
16 30	30	> 20
16 45	70	40
17	190	40
17 15	180	40
17 30	180	60
17 45	170	50
	190	60

l'abaissement primitif de la rhéobase observé à partir du titre de 1 p. 20.000. Cet abaissement coïncide, pour les solutions diluées, avec l'excitation sans décharge. La chronaxie subit une élévation de moins en moins marquée, ou reste constante. Dans les solutions à 1 p. 20.000, on peut saisir nettement son abaissement. Mis au contact de la solution, le muscle réagit d'abord et se rétracte. La rhéobase et la chronaxie diminuent de 10 à 20 p. 100 en moyenne et parfois davantage; on observe alors, après une heure de contact, l'excitation du muscle

sans courant. On observe ensuite l'élévation progressive de la rhéobase et de la chronaxie (200 à 400 p. 100 pour celle-ci). Le retour au normal s'opère après quelques heures.

Ainsi donc le pseudotropanol exerce, en solution concentrée, seulement une action curarisante. En solution diluée, cette action curarisante est précédée d'une phase d'augmentation de l'excitabilité que traduit notamment l'abaissement temporaire de la rhéobase et de la chronaxie. Il s'agit bien ici d'une action biphasique analogue à celle dont M. Lapicque [43] a montré la réalité dans le cas de la nicotine.

CONCLUSIONS: ACTIONS DU TROPANOL ET DU PSEUDOTROPANOL SUR LES MUSCLES STRIÉS ET LISSES. — Le *tropanol*, comme l'atropine, mais à de plus fortes concentrations, agit sur le muscle strié et lisse, en provoquant uniquement, à dose active, l'élévation de la chronaxie du muscle. Comme l'atropine aussi, le tropanol agit sur le muscle lisse à des concentrations plus faibles que celles qui sont nécessaires pour le muscle strié.

Le *pseudotropanol* agit sur le muscle strié et lisse comme un corps nicotinique. Les fortes concentrations produisent la curarisation; les faibles concentrations abaissent la chronaxie avant de l'élever et cet abaissement caractérise l'effet excitant exercé par le pseudotropanol à cette phase de son action.

CONCLUSIONS PARTIELLES: COMPARAISON ENTRE LES DIVERSES ACTIONS DU TROPANOL ET DU PSEUDOTROPANOL. EFFETS DE LA ROTATION DE L'OH DANS L'ESPACE. — 1° *Toxicité*: Le tropanol est un peu plus toxique que le pseudotropanol, aussi bien chez le cobaye que chez le rat, qui se montre plus sensible que le cobaye aux produits de cette série.

2° *Système nerveux central*: Le tropanol se comporte comme un déprimeur général; le pseudotropanol ne déprime guère que la respiration.

	Tropanol	Pseudotropanol
3° <i>Système nerveux autonome</i> (1):		
a Cœur... ..	Inhibition.	Excitation directe et réflexe, puis inhibition.
1° Vague. <i>in situ</i> (chien).	Excitation.	Excitation, puis inhibition.
A. Para-sympathique. b) Intestin... isolé (cobaye, lapin).	Excitation et inhibition.	Excitation et inhibition.
2° Corde du tympan... ..	Inhibition.	Excitation, puis inhibition.
3° Moteur oculaire commun..	Inhibition (mydriase).	Myosis, puis mydriase.
B. Sympathique... ..	Pas d'action.	Excitation
4° <i>Système cardiovasculaire</i> :		
1° Vaisseaux... ..	Vasodilatation. Hypotension.	Vasoconstriction. Hypertension.
2° Cœur... ..	Inhibition.	Excitation (qd. vagues paralysés).
	Action inotrope —.	Action inotrope +.
	Action chronotrope —.	Action chronotrope +.
5° et 6° <i>Muscles striés et lisses</i> :	Curarisation: élévation de la chronaxie.	Action biphasique, abaissement, puis élévation de la chronaxie.

(1) Le mot d'excitation de certains éléments du sympathique ou du para-sympathique utilisé ici doit être pris dans le sens d'une action exercée sur les organes innervés par l'un ou l'autre système autonome, d'une action sympatho- ou parasymphatomimétique, ainsi qu'on l'a précisé dans le texte.

Le tropanol et le pseudotropanol se différencient l'un de l'autre en trois points essentiels :

1° Le tropanol est généralement inhibiteur du système parasympathique; le pseudotropanol excite les organes qu'innervent ce système avant de le paralyser.

Le tropanol n'a pas d'action sur le sympathique; le pseudotropanol s'apparente aux sympathomimétiques.

2° Comme tel, le pseudotropanol donne vasoconstriction, hypertension et, quand le vague est paralysé, augmentation d'amplitude et accélération du cœur. Le tropanol est hypotenseur, vasodilatateur; il déprime et ralentit le cœur.

3° Le tropanol est un curarisant pur; le pseudotropanol augmente l'excitabilité musculaire avant de la réduire, se comportant comme les substances à action biphasique qui sont, elles aussi, en général, adrénalino-sécrétrices.

Si l'on peut rapprocher certaines actions du tropanol de celles de l'atropine, on peut voir entre le pseudotropanol et la nicotine, dont les effets excitoganglionnaires sont également supprimés par la spartéine, quelque identité d'action.

On peut conclure en tout cas que la rotation de l'OH du tropanol, le passage au pseudotropanol fait qu'une action excitante se substitue ou s'ajoute aux effets généralement dépresseurs de la molécule, de sorte que parfois les deux isomères se comportent comme des antagonistes.

II

DÉRIVÉS DE LA FONCTION ALCOOL TROPANONE ET SES DÉRIVÉS

I. — TROPANONE

I. TOXICITÉ

a) COBAYE. — *Comportement général* : Les doses actives (0 gr. 30 par kilogramme et au-dessus par la voie intrapéritonéale) provoquent, après quelques minutes, du tremblement, de l'agitation, de l'incoordination motrice avec raideur des pattes. Des mouvements convulsifs apparaissent par accès. La sensibilité et la réflexivité augmentent, des secousses convulsives toniques et cloniques agitent l'animal : les pattes se meuvent sans arrêt.

Lorsque l'animal survit à l'intoxication, l'agitation se calme graduellement; sinon, la mort survient par asphyxie progressive précédant l'arrêt cardiaque. Des secousses et des mouvements convulsifs se manifestent dans les différentes parties du corps. Cette agitation cesse en général après la mort; parfois, il peut se manifester après celle-ci des mouvements musculaires notamment au niveau des mâchoires.

Doses toxiques. — Voici quelques chiffres :

Doses
de tropanone
par kg. d'animal

gr	
0,30.	Intoxication peu marquée, survie.
0,40.	Intoxication prolongée, survie.
0,50.	Intoxication prolongée, survie.
0,60.	Intoxication rapide, mort en 6'.
0,60.	Intoxication rapide, mort en 40'.
0,70.	Intoxication rapide, mort en 35'.
0,80.	Intoxication rapide, mort en 47'.

b) RAT BLANC. — Les doses faibles (0 gr. 05 et 0 gr. 10 par kilogrammes par la voie intrapéritonéale) ne produisent guère que de la somnolence. Les doses plus élevées (0 gr. 15 et au-dessus) provoquent, comme chez le cobaye, du tremblement et des secousses musculaires, mais chez le rat blanc l'agitation persiste plus fréquemment que chez le cobaye après la mort.

La tropanone se montre plus toxique pour le rat que pour le cobaye.

Doses
de tropanone
par kg. d'animal

gr.		
0,05	Somnolence,	survie.
0,10	Somnolence,	survie.
0,15	Agitation,	mort en 18'.
0,20	Somnolence et agitation,	survie.
0,30	Agitation,	mort en 15'.

c) SOURIS BLANCHE. — Les doses faibles provoquent, comme chez le rat blanc, de la somnolence, parfois prolongée pendant plusieurs heures.

Les doses plus fortes se montrent excitantes et même convulsivantes.

Doses
de tropanone
par kg. d'animal

gr.	
0,15	Mort en 2 jours.
0,20	Survie.
0,30	Mort en 25'.
0,40	Mort en 15'.
0,80	Mort en 5'.

d) GRENOUILLE. — A la dose de 0 gr. 02 en tout pour une grenouille de poids moyen, la tropanone produit de l'hyperexcitabilité réflexe de type strychnique (une excitation locale fait apparaître des mouvements convulsifs), des secousses cloniques et toniques et des mouvements fibrillaires surtout au niveau du train postérieur et des pattes postérieures.

Le rôle joué par la moelle dans cette excitation est prouvé par le fait que si l'on injecte la tropanone à des grenouilles à cerveau et moelle détruits (1), on n'observe rien de particulier. On peut constater seulement, sous l'influence de la tropanone, un certain degré de réflexivité exagérée dans les territoires qui correspondent à des étages de la moelle non entièrement détruits. Toute réflexivité disparaît quand on rend la destruction totale.

(1) Cette destruction entraîne parfois, sans qu'on n'ait rien injecté à l'animal, l'apparition de quelques mouvements fibrillaires.

Chez l'animal à cerveau et moelle intacts, à la phase d'excitation réflexe succède très rapidement la paralysie flasque, d'abord manifeste au niveau du train postérieur. On peut observer tout ensemble l'excitation et la paralysie : celle-ci l'emporte finalement, tandis que le cœur se ralentit progressivement.

Il semble que la tropanone produise de la mydriase au début de l'intoxication.

e) EPINOCHES. — Dans une solution de tropanone d'ailleurs impure, renfermant III gouttes de cette cétone dans 100 centimètres cubes d'eau, les épinoches marquent rapidement de l'agitation. La paralysie progressive, entrecoupée de périodes d'excitation, s'installe bientôt. Quand l'intoxication est très poussée, la récupération par lavage n'est pas possible. Si l'on retire l'animal avant que sa paralysie soit totale, et qu'on le remette dans l'eau pure, on constate l'apparition de mouvements fibrillaires au niveau de la queue, des nageoires, de la tête; les piquants latéraux et dorsaux sont en érection.

La paralysie progressive continue sa marche, tandis que par périodes reparaissent les mouvements fibrillaires comme ci-dessus et la mort survient enfin sans que les lavages puissent l'éviter.

II. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Ce que l'on a dit ci-dessus du comportement général des animaux soumis à l'action de la tropanone montre que cette cétone exerce une action excitante sur le système nerveux central et notamment sur la moelle. A l'excitation succède la paralysie.

Les effets musculaires directs exercés par la tropanone rendent son action encore plus complexe, puisque ces effets peuvent être, suivant les doses utilisées, ou excitants, ou inhibiteurs, ou successivement excitants, puis inhibiteurs.

III. — ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

A. — PARASYMPATHIQUE

1° *Vague.*

a) ACTION DE LA TROPANONE SUR L'EXCITABILITÉ DU VAGUE CARDIAQUE.

- La tropanone exerce d'abord une action vagomimétique directe et indirecte; puis elle diminue l'excitabilité du vague comme on peut en juger par la réponse du cœur à l'excitation électrique de ce nerf. L'ac-

tion de la tropanone se révèle ici assez irrégulière et variable suivant les animaux en expérience. Le plus souvent, même avec les doses fortes de tropanone (0 gr. 05 à 0 gr. 10 par kilogramme) la diminution de l'excitabilité ne s'établit que quelque temps après l'injection intraveineuse du produit. Elle s'accroît avec le temps, parfois assez brusquement. Tout se passe comme si la tropanone se transformait dans l'organisme en produit plus actif qu'elle-même : peut-être en tropanol, par réduction.

Mais même lorsqu'elle est poussée très loin, l'action de la tropanone va rarement jusqu'à entraîner l'inexcitabilité électrique totale du vague cardiaque : de fortes excitations produisent toujours un certain degré de ralentissement du cœur et de diminution de l'amplitude des contractions auriculaires.

Il s'agit ici encore — comme dans le cas du tropanol et du pseudo-tropanol — d'une action nicotinique et non pas atropinique, car même en présence de doses fortes de tropanone l'acétylcholine exerce toujours ses effets typiques sur le cœur.

b) ACTION DE LA TROPANONE SUR LE VAGUE INTESTINAL. — 1° *Action sur l'intestin du chien « in situ »*. — Injectée par la voie intraveineuse à la dose de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par kilogramme, la tropanone exerce une action essentiellement inhibitrice, provoquant l'abaissement prolongé du tonus avec arrêt du péristaltisme (fig. 16, p. 62). Cette action adrénalinique est souvent précédée d'une phase d'excitation de type nicotinique parfois très marquée, parfois très discrète.

Peu à peu l'intestin retrouve son tonus; les mouvements péristaltiques reprennent : leur amplitude peut même devenir supérieure à la normale.

Chez l'animal d'abord privé de ses surrénales (fig. 17, p. 63), la tropanone exerce encore une action d'allure nicotinique, ou adrénalinique suivant les cas; par conséquent, ses effets inhibiteurs sur l'intestin ne sont pas dus seulement à une décharge d'adrénaline : il s'agit d'un effet propre, sans doute sympathomimétique comme on le constate pour la nicotine.

Comme dans le cas de cet alcaloïde, une nouvelle injection faite aux mêmes doses et assez rapidement après la première produit des effets moins marqués que celle-ci.

2° *Action sur l'intestin isolé*. — a) *Intestin isolé de cobaye* : A toutes les concentrations étudiées (de 1 p. 1.000 à 1 p. 100.000), la tropanone a exercé un seul effet : un effet inhibiteur (fig. 18, p. 63). Il semble donc

qu'ici l'effet de la tropanone soit en général d'allure adrénalinique et non pas nicotinique.

b) *Intestin isolé de lapin* : Quelques expériences seulement ont été faites : elles ont permis de constater que les faibles concentrations (1 p. 10.000 à 1 p. 3.000) exercent surtout une action excitante (fig. 19,

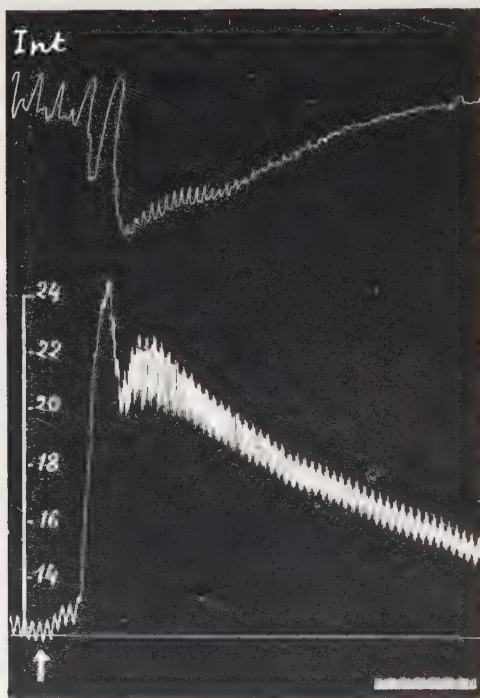


FIG. 16. — Action de la tropanone sur l'intestin et la pression artérielle.

Chien ♂, 4 kg. 5, vagues intacts ; respiration artificielle. En haut, mouvements de l'intestin *in situ* (méthode du ballon). En dessous, tracé de pression carotidienne avec trait repère à 12 cm. Hg. En bas, à droite, les temps en secondes. L'animal reçoit par la voie intraveineuse, en ↑, 0 gr. 02 de tropanone par kilogramme. (Tracé réduit de 1/4.)

p. 64) parasympathomimétique, car elle est supprimée par l'atropine. Les concentrations fortes (1 p. 2.000 à 1 p. 500) exercent seulement une action inhibitrice (fig. 20, p. 64).

COMPARAISON ENTRE LES EFFETS DU TROPANOL, DU PSEUDOTROPANOL ET DE LA TROPANONE SUR L'INTESTIN. — L'action des trois produits étudiés ne se borne pas à une action vagomimétique ou vagolytique. Il s'y mêle une action musculaire qui est inhibitrice dans le cas du tropanol et qui peut, dans le cas du pseudotropanol et de la tropanone, changer de sens suivant les concentrations utilisées. Enfin les deux derniers composés provoquent dans l'organisme une décharge d'adrénaline qui vient compliquer encore l'action directe sur l'intestin.

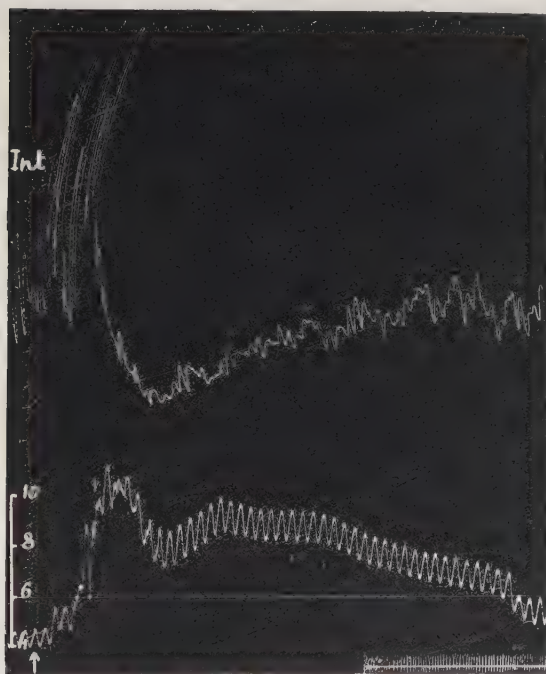


FIG. 17. — Action de la tropanone sur l'intestin et la pression artérielle après surrénalectomie.

Chien ♀, 8 kg. 5; vagues intacts; respiration artificielle; surrénalectomie double. En haut, mouvements de l'intestin *in situ* (méthode du ballon). En-dessous, tracé de pression carotidienne avec trait repère à 6 cm. Hg. En bas, à droite, les temps en secondes. L'animal reçoit, en ↑, par la voie intraveineuse, 0 gr. 01 de tropanone par kilogramme. (Tracé réduit de 1/3.)

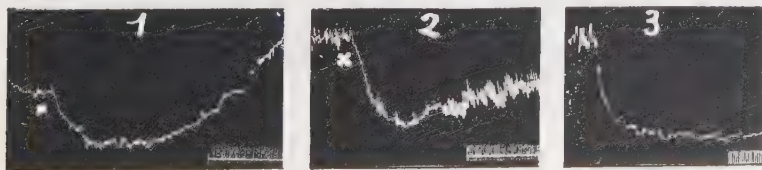


FIG. 18. — Action de la tropanone sur l'intestin isolé de cobaye.

On fait agir en X, sur divers fragments d'intestin grêle, de la tropanone à la concentration : en 1, de 1 p. 50.000; en 2, de 1 p. 10.000; en 3, de 1 p. 1.000. En bas, à droite, les temps en secondes.

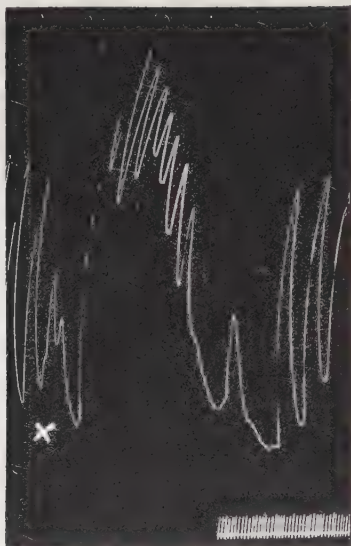


FIG. 19. — Action de la tropanone sur l'intestin isolé de lapin.

En X, on fait agir la tropanone à la concentration de 1 p. 3.300. En bas, à droite, les temps en secondes.

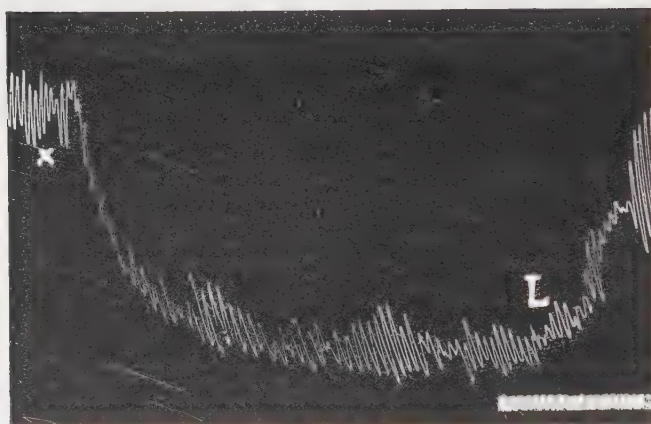


FIG. 20. — Action de la tropanone sur l'intestin isolé de lapin.

En X, on fait agir la tropanone à la concentration de 1 p. 1.000. En bas, à droite, les temps en secondes.

Ces effets complexes sont difficiles à schématiser; cependant on peut les résumer et les comparer dans le tableau ci-contre :

cétone sur la sécrétion de la sous-maxillaire, on peut dire que les trois corps exercent une action d'arrêt d'origine surtout sinon exclusivement ganglionnaire; que le pseudotropanol et la tropanone se montrent plus nicotiniques que le tropanol, et qu'ils se classent dans l'ordre d'activité décroissante que voici : pseudotropanol, tropanol, tropanone.

3° Moteur oculaire commun.

ACTION DE LA TROPANONE SUR L'ŒIL ÉNUCLÉÉ DE GRENOUILLE. — Les solutions diluées (1 p. 1.000) de tropanone neutralisée, agissant sur l'œil énucléé de grenouille, ont donné 5 fois sur 8 un myosis passager, auquel a succédé la mydriase. 2 fois sur 8 on a obtenu seulement de la mydriase, plus ou moins rapidement; une fois on n'a obtenu que du myosis.

Les solutions concentrées (1 p. 100) ont donné 8 fois sur 9 une phase de myosis passager, mais très marqué, suivi d'une forte mydriase très durable; une fois seulement de la mydriase (1).

ACTION DE LA TROPANONE SUR L'ŒIL ÉNUCLÉÉ DE GRENOUILLE

Temps	Témoin	Expérience
m.	mm ²	mm ²
0	2,729	2,729
5	2,729	2,729
10	2,729	2,729
	Tropanone à 1 p. 100.	
15	2,729	1,963
20	2,729	2,953
25	2,453	4,121
30	2,453	5,102
50	2,453	8,095
60	2,729	8,243
70	2,729	8,095
80	2,729	8,095
90	1,963	8,095
100	1,963	8,095

La tropanone se rapproche ici encore de la nicotine.

(1) Cette action mydriatique avait été seule signalée dans un précédent travail [46].

B. — SYMPATHIQUE

La tropanone exerce sur plusieurs organes ou appareils une action sympathomimétique manifeste. On l'a vu ci-dessus sur l'intestin; ses effets cardiovasculaires, étudiés ci-dessous, en apportent une autre preuve.

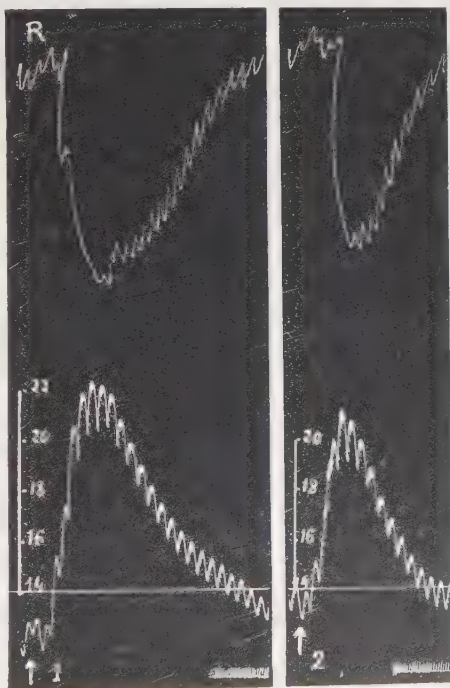
IV. — ACTION SUR LE CŒUR ET LES VAISSEAUX

L'action cardiovasculaire de la tropanone commence à se manifester chez le chien pour des doses de 0 gr. 005 à 0 gr. 01 par kilogramme, par la voie intraveineuse. Cette action rappelle sur plus d'un point celle que développe la nicotine [23].

ACTION SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE. — Sur les tracés de pression carotidienne, on observe, après une phase d'hypotension plus ou moins

FIG. 21. — *Effets comparés de deux injections successives de tropanone chez le même animal.*

Chien ♂, 5 kilogrammes; vagotomie double; respiration artificielle. En haut, R = tracé oncographique du rein. En dessous, tracé de pression carotidienne avec trait de repère à 14 cm. Hg. En bas, à droite, les temps en secondes. L'animal reçoit par la voie intraveineuse, en $\uparrow$ 1 et $\uparrow$ 2, 0 gr. 01 de tropanone par kilogramme. (Tracé réduit de 1/3.)



marquée suivant les cas, une phase d'hypertension dont l'ampleur et la durée varient beaucoup suivant les animaux en expérience, mais

qui est souvent assez forte et durable (fig. 16, p. 62). Elle est conditionnée par une vasoconstriction périphérique, comme le montre le tracé oncographique du rein (fig. 21, p. 67).

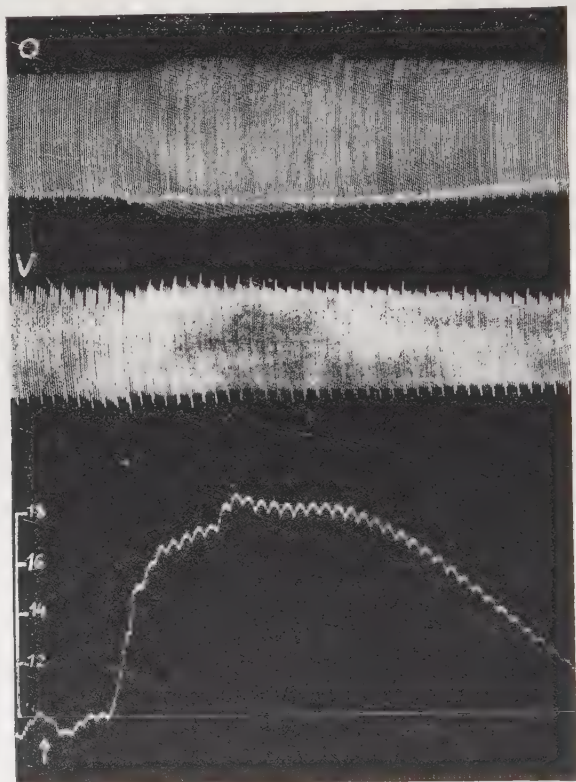


FIG. 22. — Action de la tropanone sur le cœur et la pression artérielle chez l'animal vagotomisé.

Chien ♂, 5 kg. 6; vagotomie double; respiration artificielle. O = contractions auriculaires, et V = ventriculaires du cœur *in situ* (méthode de suspension). En-dessous, tracé de pression carotidienne avec trait repère à 10 cm. Hg. En bas, à droite, les temps en secondes. L'animal reçoit, en ↑, 0 gr. 01 de tropanone par kilogramme. (Tracé réduit de 1/3.)

L'hypertension provoquée par la tropanone est sympathomimétique car elle est remplacée par de l'hypotension chez les animaux soumis à l'action de l'yohimbine ou d'un sympatholytique comme le 883 F.

Chez l'animal d'abord surrénalectomisé, la tropanone donne encore

de l'hypertension, mais moins marquée que chez l'animal normal (voir fig. 17, p. 63). La tropanone provoque donc une décharge d'adrénaline dans l'organisme, mais, tout comme la nicotine, elle exerce aussi une action sympathomimétique propre.

L'hypertension s'accompagne du ralentissement du rythme, souvent marqué et prolongé. Ce ralentissement est causé par l'hypertension, comme il est de règle; mais la tropanone exerce aussi une action vagomimétique propre qui sera analysée ci-dessous.

La tropanone, quand on renouvelle son injection, donne des effets vasculaires de moins en moins marqués (fig. 21, p. 67).

ACTION SUR LE CŒUR. -- Chez l'animal à vagues intacts, la tropanone, tandis qu'elle élève la pression carotidienne, produit une diminution de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires du cœur *in situ*, et un ralentissement du rythme. Il s'agit là d'un effet vagomimétique réflexe — par hypertension — et direct, s'exerçant peut-être sur le centre du vague, plus sûrement au niveau des terminaisons cardiaques de ce nerf. Chez l'animal à vagues sectionnés, ce ralentissement peut s'observer encore, mais atténué, comme cela se produit avec la nicotine, ou bien cesser de se manifester. Dans ce cas comme dans le cas de l'animal atropinisé, la tropanone augmente l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires et accélère faiblement leur rythme (fig. 22).

Ces actions sur le cœur se manifestent encore, quoique atténuées, chez l'animal d'abord privé de ses surrénales.

V. — ACTION SUR LES MUSCLES STRIÉS

ACTION DE LA TROPANONE SUR LA CHRONAXIE DU GASTROCNÉMIEN DE LA GRENOUILLE. — On a vu ci-dessus, aux actions générales de la tropanone, que ce composé peut provoquer une excitation musculaire directe, à laquelle succède et parfois se mêle une action paralysante. La tropanone doit être rangée en effet, comme le pseudotropanol qu'elle surpasse nettement en activité, dans la catégorie des substances qui excitent le muscle à dose faible, le paralysent à doses fortes, et qui à certaines concentrations provoquent successivement excitation et paralysie. Ces actions musculaires se traduisent, comme on va le voir, par des modifications importantes de la chronaxie du muscle strié.

Sur le gastrocnémien de la grenouille, les solutions concentrées ont pour seul effet d'augmenter la rhéobase et la chronaxie, alors que les

solutions diluées, si elles augmentent en général la rhéobase, abaissent d'abord la chronaxie avant de l'élever. Ceci fait bien comprendre que la tropanone puisse, suivant les concentrations locales, provoquer chez la grenouille ou des mouvements fibrillaires, ou la paralysie flasque.

Voici quelques précisions.

Les solutions à 1 p. 100, 1 p. 200, et 1 p. 500 ne produisent que l'élévation de la chronaxie.

Les solutions à 1 p. 1.000 peuvent être considérées comme constituant une zone limite, dans laquelle on observe abaissement et élévation de la chronaxie.

Les solutions à 1 p. 2.000 et 1 p. 5.000 montrent au mieux l'effet biphasique du produit (tableau ci-dessous). Il faut noter qu'au contact de la solution à 1 p. 5.000 le muscle strié est devenu spontanément excitable : la fibrillation est apparue.

ACTION DE LA TROPANONE SUR LE GASTROCNÉMIEN
DE LA GRENOUILLE

Temps	Voltage rhéoba- sique en millivolts	Capacité en mill. de micro- farads	Chronaxie en σ	Temps	Voltage rhéoba- sique en millivolts	Capacité en mill. de micro- farads	Chronaxie en σ
h. m.				h. m.			
16	280	155	0,581	16 35	240	138	0,517
16 10	270	177	0,663	16 40	230	136	0,510
16 20	290	192	0,720	Tropanone à 1 p. 5.000.			
16 30	240	200	0,750	16 45	250	100	0,375
16 40	240	200	0,750	16 50	250	100	0,375
	Tropanone à 1 p. 2.000.			16 55	260	100	0,375
16 50	240	200	0,750	17	250	100	0,375
17	250	150	0,562	17 10	250	100	0,375
17 10	250	190	0,712	17 20	260	105	0,393
17 20	330	190	0,712	17 30	250	120	0,450
17 30	610	400	1,500	17 40	240	125 ⁽¹⁾	0,468
17 40	610	400	1,500	17 50	240	135	0,506
17 50	620	400	1,500	18	240	135	0,506
				18 10	240	145	0,543
				18 20	240	115	0,431
				18 30	250	100	0,375

(1) On observe, de 17 h. 40 à la fin, de la fibrillation du muscle.

Avec les solutions à 1 p. 10.000, on a observé également un abaissement suivi d'une élévation de la chronaxie.

ACTION SUR LE NERF. — En ce qui concerne l'action de la tropanone sur le nerf, elle a été étudiée sur le sciatique aux concentrations qui produisent sur le muscle les effets les plus caractéristiques :

1° A 1 p. 100, on observe l'élévation de la rhéobase, et un abaissement de la chronaxie du nerf qui contraste avec l'élévation de la chronaxie du muscle.

2° A 1 p. 2.000, la rhéobase s'élève en général, tandis que la chronaxie subit un abaissement assez marqué.

COMPARAISON DES ACTIONS DU TROPANOL, DU PSEUDOTROPANOL ET DE LA TROPANONE SUR LE MUSCLE STRIÉ. — Le tropanol se sépare nettement de son isomère et de la tropanone par son action sur le muscle strié.

Le tropanol élève la chronaxie et la rhéobase à forte concentration (1 p. 200). Aux faibles concentrations, il élève seulement la rhéobase ou ne la modifie pas. Il se comporte à l'activité près comme l'atropine.

Au contraire le pseudotropanol, et surtout la tropanone qui se montre beaucoup plus active que lui, se rapprochent nettement de la nicotine : les solutions de pseudotropanol à 1.000 font souvent subir à la chronaxie un abaissement assez notable.

L'action biphasique apparaît beaucoup plus nettement avec la tropanone. En solution concentrée, cette cétone élève progressivement la chronaxie du muscle. En solution diluée (1/2.000 à 1/5.000) on observe un abaissement des paramètres avant leur élévation.

VI. ACTION SUR LES MUSCLES LISSES

ACTION DE LA TROPANONE SUR LA CHRONAXIE DU PIED D'ESCARGOT. — Les effets de la tropanone sur la rhéobase et la chronaxie du pied d'escargot ont été étudiés avec des solutions de tropanone — toujours neutralisée par l'acide chlorhydrique — et dont le titre a varié de 1 p. 100 à 1 p. 1.000.000, afin que puisse être mise en évidence l'action biphasique de cette cétone.

Toutes les solutions dont le titre est compris entre 1 p. 100 et 1 p. 200.000 provoquent la réaction de la masse musculaire lisse, dès qu'elle est au contact de la solution.

Les solutions concentrées (1 p. 100, 1 p. 200, 1 p. 1.000) ont pour effet unique d'élever rhéobase et chronaxie. Les solutions à 1 p. 100 et 1 p. 200 rendent le muscle inexcitable en 1 h. 15 à 2 heures. Avec les solutions à 1 p. 1.000, rhéobase et chronaxie s'élèvent en général, puis s'abaissent; le muscle reste encore excitable après un temps prolongé (2 h. 45).

Avec les solutions à 1 p. 10.000 et 1 p. 50.000, un abaissement de la rhéobase et de la chronaxie précède parfois leur montée. Le muscle

reste encore excitable après 3 heures de contact avec la solution, et il en sera ainsi désormais pour toutes les plus faibles concentrations.

A partir du titre de 1 p. 100.000 et 1 p. 200.000, on obtient régulièrement, après la phase d'excitation du muscle dans la solution, un abaissement de la rhéobase et de la chronaxie. A ce moment l'excitabilité du muscle est telle qu'il peut parfois se contracter sans décharge électrique. A cette première phase succède l'élévation de la rhéobase et de la chronaxie.

Temps	Voltage rhéobasique en millivolts	Chronaxie en σ
h. m.		
14 30	60	35 (très fort).
14 45	60	30
Tropanone à 1 p. 100.000.		
Réaction du muscle au contact de la solution.		
15	40	25
15 15	50	20
15 30	150	30
15 45	290	60
16	290	70
16 15	290	80 (faible).
16 30	290	60
16 45	320	55
17	320	50
17 15	340	45

Les solutions à 1 p. 500.000 et 1 p. 800.000 provoquent de faibles réactions du muscle et successivement des diminutions et des augmentations faibles de la rhéobase et de la chronaxie.

Les solutions à 1 p. 1.000.000 n'exercent pas d'action sensible sur le pied d'escargot.

COMPARAISON DES ACTIONS DU TROPANOL, DU PSEUDOTROPANOL ET DE LA TROPANONE SUR LE MUSCLE LISSE. — Si l'on compare les effets sur le muscle lisse du pied d'escargot, des deux isomères, tropanol et pseudotropanol, et de la tropanone, on constate que devant le muscle lisse comme devant le muscle strié le tropanol se distingue des deux autres composés par le fait qu'à toute concentration active (et c'est là une échelle très étroite) il élève la rhéobase et la chronaxie.

Au contraire, le pseudotropanol et la tropanone se comportent tous les deux comme des composés à action biphasique : aux fortes concentrations, élévation des deux paramètres, aux faibles concentrations (1 p. 20.000 pour le pseudotropanol; 1 p. 100.000 à 1 p. 200.000 pour la tropanone), l'élévation de la rhéobase et de la chronaxie est précédée d'une phase d'abaissement des deux paramètres.

On constate seulement entre les deux corps à action biphasique une différence d'activité notable, la tropanone se montrant sensiblement dix fois plus active que le pseudotropanol.

Il faut remarquer que le muscle lisse du pied d'escargot est beaucoup plus sensible à l'action notamment de la tropanone que le muscle strié.

II. — SEMICARBAZONE ET OXIME DE LA TROPANONE

Quelques expériences seulement ont été réalisées avec ces deux dérivés de la tropanone obtenus par blocage de la fonction cétone par la semicarbazide ou l'hydroxylamine. Elles permettent de déterminer l'influence de cette fonction dans la molécule.

1. Toxicité.

Ainsi qu'on le verra plus loin, la semicarbazone de la tropanone montre une activité très supérieure à celle de la tropanone sur le cœur et les vaisseaux. Cependant sa toxicité générale est plus faible que celle de la cétone.

Voici les effets produits par quelques doses chez la souris (pour la tropanone, voir p. 59).

Dose de semicarbazone par kg. gr.	
0,50	Agitation, survie.
0,60	Rien, survie.
0,70	Sommeil, survie.
0,80	Agitation, mort en 2 heures.
1	Mort en 15'.

2. Système nerveux central.

Les effets de la semicarbazone semblent être qualitativement les mêmes que ceux de la tropanone.

3. Système nerveux autonome.

Le passage de la tropanone à sa semicarbazone entraîne les mêmes effets que le passage à l'oxime en ce qui concerne l'action sur le système parasympathique. Les deux corps n'exercent pas d'effet sensible sur le vague cardiaque et sur le moteur oculaire commun, mais ils

diminuent l'excitabilité de la corde du tympan. Il semble donc que l'action sur la sous-maxillaire, que l'on retrouve dans tous les composés étudiés, soit sous la dépendance du noyau tropane commun à tous ces composés, et non pas des fonctions qui y sont attachées.

4. Action sur le cœur et les vaisseaux.

L'oxime de la tropanone n'exerce pas d'effet cardiovasculaire sensible (fig. 23), même quand on l'injecte au chien par la voie intraveineuse à la dose de plusieurs centigrammes [30].

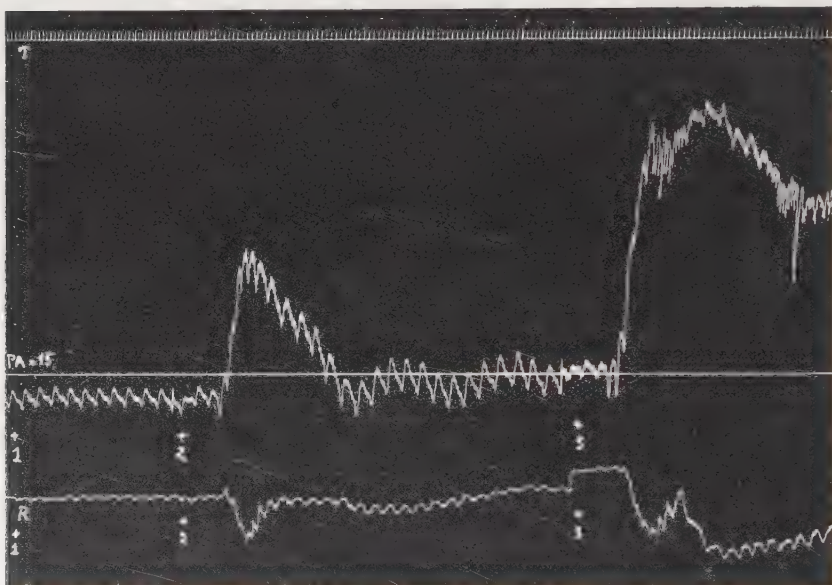


FIG. 23. — Actions comparées sur la pression et sur le rein : 1° de l'oxime de la tropanone; 2° de la tropanone; 3° de la semicarbazone de la tropanone.

Chien ♂, 10 kilogrammes. *T* = temps en secondes. *PA* = pression carotidienne avec repère à 15 cm. Hg. *R* = tracé oncographique du rein. L'animal a reçu 1/4 de milligramme de sulfate d'atropine par kilogramme, par la voie intraveineuse. On injecte par la même voie 0 gr. 005 par kilogramme : en + 1 d'oxime de la tropanone; en + 2 de tropanone; en + 3 de semicarbazone de la tropanone. (Tracé réduit de moitié.)

La semicarbazone de la tropanone exerce qualitativement les mêmes effets que la tropanone (hypertension avec vasoconstriction rénale; ralentissement du rythme quand les vagues sont intacts; accélération

avec augmentation d'amplitude quand les vagues sont sectionnés ou paralysés par l'atropine).

Mais l'action de la semicarbazone est plus régulière et plus forte que celle de la tropanone (fig. 23) (1) : elle peut exercer des effets notables chez certains chiens à la dose de 0 gr. 001 par kilogramme. Ces effets s'atténuent moins que ceux de la tropanone par la répétition des doses [30].

La combinaison de la tropanone avec la semicarbazide entraîne donc — au moins du point de vue des effets sur le cœur et les vaisseaux — un renforcement de l'activité de la molécule qui rappelle celui que l'on observe par l'estérification de certains alcools.

5. Action sur les muscles striés.

On observe les mêmes différences que celles qui viennent d'être notées sur le cœur et les vaisseaux. L'oxime de la tropanone n'exerce pas d'action musculaire excitante. Au contraire, la *semicarbazone* semble avoir à tout le moins conservé celle que montre la tropanone, et on peut la ranger parmi les composés qui exercent sur la chronaxie du gastrocnémien deux effets opposés suivant la concentration utilisée : aux fortes concentrations, élévation de la chronaxie; aux faibles concentrations, abaissement suivi d'un retour à la normale ou d'une élévation au-dessus de celle-ci [28]. Et l'on sait, depuis les travaux de L. Lapicque [42], que cet abaissement correspond à une augmentation de la perméabilité et de l'imbibition du muscle, qui conditionnent son excitation.

CONCLUSIONS PARTIELLES.

EFFETS DE L'OXYDATION DE L'OH (TROPANONE)

A. — ACTIONS DE LA TROPANONE

1° *Toxicité*. — Chez le cobaye : toxicité intermédiaire entre celle du tropanol et celle du pseudotropanol.

Chez le rat : toxicité plus grande que celle des deux alcools.

(1) La pseudopelletiérine, homologue supérieur de la tropanone, subit un renforcement analogue de ses propriétés quand on en fait la semicarbazone [45], alors que son oxime est également inactive [30].

2° *Système nerveux central.* — Alors que l'un et l'autre alcool sont inhibiteurs, leur cétone exerce d'abord des effets convulsivants avant de provoquer la paralysie.

3° *Système nerveux autonome :*

- | | | | | | | |
|-------------------------------|--|--|---|--|---|--|
| A. Para-
sympa-
thique. | 1° Vague. | a) Cœur : Inhibition plus ou moins marquée.
b) Intestin | { | in situ : Excitation, puis inhibition. | { | cobaye : Inhibition.
lapin : Excitation, puis inhibition. |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | 2° Corde du tympan : Excitation, puis inhibition. | | | | | |
| | 3° Moteur oculaire commun : Myosis, puis mydriase. | | | | | |
- B. *Sympathique* : Action sympathomimétique.

4° *Système cardiovasculaire :*

Action nicotinique.

5° et 6° *Muscles striés et lisses :*

Action biphasique : abaissement de la chronaxie (excitation musculaire), puis élévation de la chronaxie.

Si l'on se rappelle que la tropanone peut provenir de l'oxydation de l'un ou de l'autre alcool, on peut dire :

a) Que l'oxydation du tropanol modifie profondément l'activité de la molécule, lui faisant exercer sur le système nerveux central, sur les organes innervés par le parasymphatique, sur le muscle, une action excitante précédant l'action inhibitrice; et une action nicotinique sur le cœur.

b) Que l'oxydation du pseudotropanol a pour effet de renforcer l'action d'abord excitante de la molécule et d'en développer l'allure nicotinique.

B. — SEMICARBAZONE ET OXIME DE LA TROPANONE

Le blocage de la fonction cétone par l'hydroxylamine entraîne des effets différents de ceux que produit le blocage par la semicarbazide, non pas tant en ce qui concerne le parasymphatique qu'en ce qui regarde l'appareil cardiovasculaire et le muscle strié.

L'action de la tropanone sur le cœur et les vaisseaux disparaît dans son oxime; elle est au contraire grandement renforcée dans sa semicarbazide. De même l'action de la tropanone sur le muscle strié disparaît quand la cétone est bloquée par l'hydroxylamine; elle est au moins maintenue quand la cétone est combinée à la semicarbazide.

III

DÉRIVÉS DE LA FONCTION AMINE N-OXY ET NOR-TROPANOL ET PSEUDOTROPANOL

ACTION DES N-OXY ET NOR-TROPANOL ET PSEUDOTROPANOL

On a étudié les effets produits par deux modifications apportées à la fonction amine tertiaire $\text{N} \begin{array}{c} | \\ \text{--- CH}^3 \\ | \end{array}$, commune au tropanol et au pseudotropanol :

1° l'oxydation, qui la transforme en aminoxyde $\text{O} = \text{N} \begin{array}{c} | \\ \text{--- CH}^3 \\ | \end{array}$ (N-oxytropanol ou N-oxypseudotropanol), dans lequel l'azote est pentavalent.

2° la déméthylation qui donne le dérivé nor $\text{N} \begin{array}{c} | \\ \text{--- H} \\ | \end{array}$ (nor-tropanol ou nor-pseudotropanol), dans lequel l'azote est trivalent.

Ces deux sortes de modifications entraînent des effets très différents, suivant qu'on les fait subir à l'un ou à l'autre isomère (1).

(1) D'après Oswald [51], p. 505, le groupement méthyle à l'azote dans le tropanol et le pseudotropanol n'aurait pas de signification particulière : les esters des dérivés nor des deux isomères exercent les mêmes effets que les esters des produits méthylés.

1. ACTION SUR LE PARASYMPATHIQUE

1° N-OXYTROPANOL ET N-OXYPSEUDOTROPANOL. — Le *N-oxytropol* et le *N-oxypseudotropanol* ne diminuent pas l'excitabilité électrique du vague cardiaque et semblent même dans certains cas l'augmenter [26].

Le *N-oxytropol* diminue l'excitabilité d'un autre élément parasympathique, la corde du tympan [27]; mais, agissant sur l'œil énucléé de grenouille, il donne en général du myosis [46].

2° NOR-TROPANOL ET NOR-PSEUDOTROPANOL. — Le *nor-tropol* ou tropigénine et le *nor-pseudotropanol* diminuent faiblement et souvent d'une façon passagère l'excitabilité électrique du vague cardiaque [26].

Le *nor-tropol* (1) diminue nettement l'excitabilité de la corde du tympan [27], mais produit du myosis sur l'œil énucléé de grenouille [46].

On a déjà fait remarquer que l'action sur la corde du tympan, inhibitrice pour tous les composés étudiés, semble dépendre du noyau et non des groupements qui y sont attachés.

Ces quelques exemples montrent aussi qu'un même composé peut exercer des actions de sens opposé sur les divers organes innervés par le parasympathique.

2. ACTION SUR LE CŒUR ET LES VAISSEAUX

Alors que l'oxydation à l'azote et la déméthylation du tropanol et du pseudotropanol entraînent des transformations à peu près semblables de l'activité des deux isomères sur le vague, elles établissent au contraire des différences profondes en ce qui concerne l'activité des deux molécules sur le cœur et les vaisseaux [35].

1° N-OXYTROPANOL ET N-OXYPSEUDOTROPANOL. — Les effets cardiovasculaires du *N-oxytropol* sont très atténués par rapport à ceux qu'exerce aux mêmes doses le tropanol. Même à dose élevée, ses actions cardiaques inotrope et chronotrope négatives sont peu marquées et peu durables, et l'abaissement qu'il fait subir à la pression artérielle est faible et fugace.

Le *N-oxypseudotropanol* ne modifie pas l'amplitude et le rythme

(1) L'activité de la noratropine serait, d'après Laidlaw [40], le 1/8 de celle de l'atropine.

des contractions cardiaques et n'exerce qu'une faible action hypertensive.

La fixation de l'oxygène sur l'azote a donc dans l'un et l'autre composé produit une égale atténuation de l'action cardiovasculaire. Il n'en va pas de même pour la déméthylation.

2° NOR-TROPANOL ET NOR-PSEUDOTROPANOL. — Le *nor-tropanol* ou *tropigénine* diminue d'une façon fugace l'amplitude des contractions

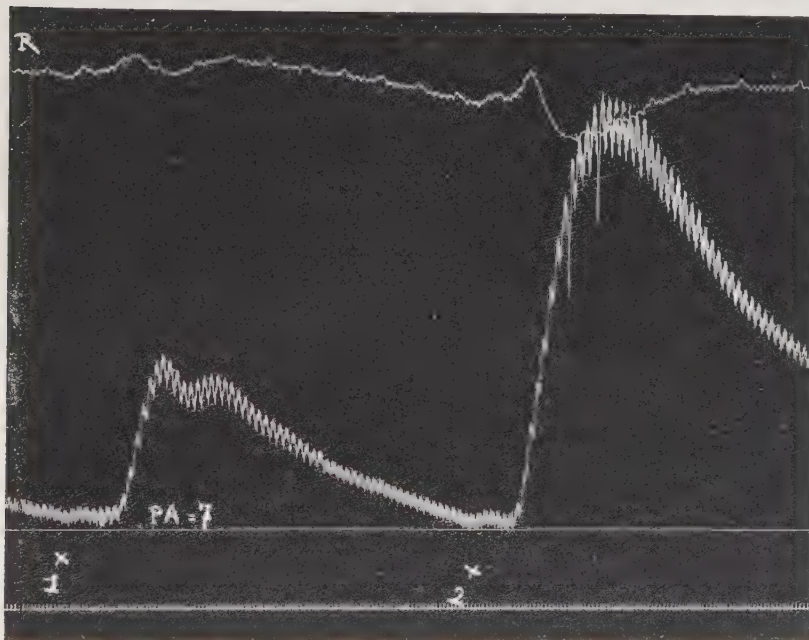


FIG. 24. — Actions comparées sur la pression et sur le rein du pseudotropanol et du nor-pseudotropanol chez l'animal surrénalectomisé.

Chien ♀, 7 kg. 100; surrénalectomisé. R = tracé oncographique du rein. PA = pression carotidienne avec trait repère à 7 cm. Hg. En bas, les temps en secondes. L'animal a reçu 3/10 de milligramme de sulfate d'atropine par kilogramme, par la voie intraveineuse. On injecte, par la même voie, 0 gr. 01 par kilogramme : en $\times 1$ de pseudotropanol; en $\times 2$ de nor-pseudotropanol. (Tracé réduit de 1/3.)

auriculaires et ralentit faiblement le cœur; il abaisse la pression artérielle d'une façon peu marquée et passagère. Dans le cas du tropanol par conséquent, la déméthylation entraîne la diminution de l'activité de la molécule sur le cœur et les vaisseaux.

Le phénomène inverse s'observe avec le pseudotropanol.

Le *nor-pseudotropanol*, agissant sur le cœur *in situ* produit : chez l'animal normal, le ralentissement du cœur et la diminution d'amplitude de ses contractions par excitation vagale réflexe (par hypertension) et directe (encore visible après vagotomie); chez l'animal soumis à l'action de l'atropine, l'accélération du cœur et l'augmentation d'amplitude de ses contractions. Sur la pression artérielle, on observe sous son influence de l'hypertension, tandis que le tracé oncographique du rein montre de la vasoconstriction.

Ce sont là les effets produits par le pseudotropanol, mais le *nor-pseudotropanol* se différencie de celui-ci en deux points : 1° son action hypertensive est, à dose égale, plus manifeste et plus constante; 2° cette action n'est pas autant que celle du pseudotropanol (fig. 24) amoindrie par la surrénalectomie double.

Les deux isomères subissent donc la même diminution de leur activité sur le cœur et les vaisseaux, quand on transforme la fonction amine tertiaire qui leur est commune en fonction aminoxyde; mais ils se différencient l'un de l'autre quand on leur fait subir la déméthylation : alors que l'activité cardiovasculaire de l'un est ainsi réduite, celle de l'autre devient plus forte et plus constante, et moins dépendante d'une décharge d'adrénaline.

Dans ce cas, par conséquent (1), les changements apportés par la position de l'OH dans l'une et l'autre molécule reprennent toute leur importance.

3° ACTION SUR LES MUSCLES STRIÉS

L'action sur les muscles striés des composés N-oxy et Nor permet d'établir entre les deux isomères des différences analogues à celles que l'on a observées sur le cœur et les vaisseaux.

Les dérivés N-oxy et Nor du tropanol ne produisent pas plus que celui-ci d'action excitante directe sur la musculature striée.

En ce qui concerne au contraire le pseudotropanol, la fixation de l'oxygène supprime sa faible action musculaire, alors que la déméthylation la maintient [28].

(1) La déméthylation à l'azote de l'acide tropine-carbonique ou ecgonine, c'est-à-dire la transformation de celle-ci en *nor-ecgonine* entraîne une augmentation de toxicité [7], p. 261. La déméthylation à l'azote du noyau bipipéridique de la pseudopelletiérine renforce également l'activité de la molécule [34].

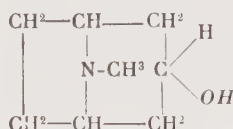
CONCLUSIONS PARTIELLES : EFFETS DES MODIFICATIONS A L' $\text{N}-\text{CH}_3$. —

Le passage de la fonction $\text{N}-\text{CH}_3$ à la fonction aminoxyde, c'est-à-dire l'oxydation à l'azote, produit chez les deux isomères la même diminution de l'action sur le vague et sur l'appareil cardiovasculaire.

La déméthylation à l'azote, si elle affaiblit l'action des deux isomères sur le vague, produit sur eux des effets opposés en ce qui concerne l'action cardiovasculaire, diminuant l'action de l'un (tropanol), exaltant l'activité de l'autre (pseudotropanol). On retrouve ici le rôle important joué par l'isomérisation.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Dans la molécule du tropanol :



les deux fonctions alcool secondaire et amine jouent un rôle important du point de vue physiologique.

I. *La position dans l'espace de la fonction alcool* qui différencie les deux isomères tropanol et pseudotropanol, présente un intérêt particulier, car dans une isomérisie de ce genre, sans pouvoir rotatoire, les deux composés exercent des actions différentes et, dans une certaine mesure et dans certaines conditions, opposées. L'opposition apparaît surtout dans les effets cardiovasculaires : le tropanol abaisse la pression et déprime le cœur; le pseudotropanol, sympathomimétique apparenté aux composés nicotiniques, élève la pression et excite le cœur.

Sur le parasympathique, l'action généralement dépressive qu'exerce le tropanol se retrouve bien dans le cas du pseudotropanol, mais elle est alors précédée d'une action parasympathomimétique passagère.

Il en est de même pour les effets des deux isomères sur les muscles striés et lisses : le tropanol est purement curarisant, le pseudotropanol abaisse la chronaxie du muscle avant de l'élever.

A la phase initiale, excitante, de son action sur les organes innervés par le parasympathique et sur le muscle, le pseudotropanol se comporte comme un antagoniste du tropanol.

Lire les 4 dernières lignes, page 82, dans l'ordre suivant :

II. La disparition de l'OH
 par oxydation.

La tropanone ainsi obtenue

la rapprochent surtout de l'un des deux isomères, le pseudotropanol. Si celui-ci a des propriétés qui rappellent celles de la nicotine, ce caractère est plus marqué encore dans la tropanone. Elle a pour caractéristique essentielle d'exciter avant de paralyser les appareils sur lesquels elle agit, comme le système nerveux central, et les organes innervés par le parasympathique. Son action cardiovasculaire rappelle, à l'intensité près, celle de la nicotine, ainsi que son action biphasique sur le muscle strié et lisse.

Le *blocage de la fonction cétone* donne des résultats qui varient avec le réactif employé, hydroxylamine ou semicarbazide : suppression de l'activité dans un cas, maintien ou exaltation dans l'autre. L'oxime de la tropanone est sans action en effet sur le système cardiovasculaire et sur le muscle strié; la semicarbazone au contraire est plus active que la tropanone sur le cœur et les vaisseaux et, comme la tropanone, abaisse la chronaxie du muscle avant de l'élever.

III. Si l'OH est maintenu, si l'on respecte l'isomérisation, on peut modifier la *fonction amine* dans l'une et l'autre molécule.

Si on la modifie par *fixation d'oxygène* sur l'azote, on obtient dans les deux cas des produits sans action inhibitrice sur le vague et presque sans action cardiovasculaire.

Si on la modifie par *déméthylation*, on affaiblit dans les deux cas l'action inhibitrice sur le vague, mais on diminue les effets de l'un des isomères (tropanol) et augmente au contraire les effets de l'autre (pseudotropanol) sur le cœur et la pression : l'isomérisation reprend ici toute sa valeur de différenciation.

BIBLIOGRAPHIE

1. — BERGELL (P.). — *Hoppe-Seyler's Zeit. physiol. Ch.*, 1922, 121, 231.
2. — BEZOLD (VON) et BLOEBAÜM. — *Untersuchungen aus dem phys. laboratorium in Würzburg*, 1867, 1, 1 (d'après HAFNER (F.) [12]).
3. — BUCHHEIM. — Ueber die pharmakologische gruppe des Atropins. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1876, 5, 463.
4. — CHAUCHARD (A., B. et P.). — Recherches sur les appareils itératifs. Analyse du fonctionnement neurosécrétoire de la glande sous-maxillaire. *Arch. Int. Ph. et Thér.*, 1937, 57, 1 et 41.
- 4'. — CHAUCHARD (P.). — Contribution à l'étude du mode d'action de la nicotine sur l'excitabilité nerveuse : une nouvelle interprétation du phénomène de Langley. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1937, 124, 1290.
5. — CUSHNY (A.). — Atropine and the hyoscyamines. A study of the action of optical isomers. — *Journ. of Physiol.*, 1904, 30, 176.
6. — FOURNEAU (E.). — *Préparation des médicaments organiques*. — J. B. Baillière. Tropanone (WILLSTAETTER), p. 222. Tropicépine, p. 222.
7. — FRANCIS (FRANCIS) et FORTESCUE BRICKDALE (J. M.). — *The chemical basis of pharmacology*. — E. Arnold, Londres, 1908, p. 261.
8. — FRÄNKEL (SIGMUND). — *Die Arzneimittel-Synthese*. 4^e édition. — J. Springer, Berlin, 1919, p. 342.
9. — FRASER. — *Proceedings of the R. Society of Edimburgh*, 1869, 556 (d'après BUCHHEIM [3]).
10. — GOTTLIEB. — Ueber die Wirkungen des Tropins und der Tropicépine. — *Arch. f. exp. path. Pharm.*, 1896, 37, 218.
11. — GUERBET (M.). — *La tropépine et ses dérivés*. — F. Levé, Paris, 1904.
12. — HAFNER (F.). — Ueber die Wirkung des Atropins auf den Skelettmuskel. — *Arch. Int. Ph. et Thér.*, 1914-1918, 24, 547.
13. — HAMET (R.). — Tropicépine et atropine. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1929, 188, 820.
14. — HAMET (R.). — Action de la nicotine sur l'intestin *in situ*. — *Arch. Int. Ph. et Thér.*, 1930, 38, 382.

15. — HAMET (R.). — Sur l'antagonisme cardiaque de la pilocarpine et de la tropine. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1931, 192, 111.
16. — HAMET (R.). — Sur l'action intestinale de la pseudotropine. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1931, 107, 1123.
17. — HAMET (R.). — Ueber den Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung des Tropins. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1932, 168, 233.
18. — HAMET (R.). — Influence de la tropine sur les effets moteurs et inhibiteurs de l'adrénaline. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, 109, 616.
19. — HAMET (R.). — Contribution à l'étude pharmacologique des aminoxydes des alcaloïdes du groupe du tropane. — *Revue de Pharmacologie et de Thérapeutique expérimentale*, 1930-1933, 2, 159.
20. — HAMET (R.). — Influence de l'yohimbinisation sur l'action hypertensive de la pelletière et de la pseudotropine. — *Revue de Pharmacologie et de Thérapeutique expérimentale*, 1930-1933, 2, 238.
21. — HAZARD (R.). — Atropine et tropine. Action de la base tropine sur le pneumogastrique. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1925, 93, 515.
22. — HAZARD (R.). — Contribution à l'étude chimique et physiologique de la base tropine. — *Thèse Doctorat en Médecine*, Vigot frères, Paris, 1925.
23. — HAZARD (R.). — Action cardiovasculaire de la tropinone. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1928, 186, 1752.
24. — HAZARD (R.). — Recherches sur l'antagonisme de la base tropine (tropanol) et de la pilocarpine sur le cœur. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1929, 189, 874.
25. — HAZARD (R.). — Recherches sur l'antagonisme de la base tropine (tropanol) et de la pilocarpine sur la glande sous-maxillaire. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1929, 102, 574.
26. — HAZARD (R.). — Relations entre la constitution chimique du tropanol (base tropine) et l'action de ce corps sur le vague cardiaque. Comparaison avec les effets cardiovasculaires. — *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1930, 38, 271.
27. — HAZARD (R.). — Actions dissociées exercées sur certains éléments du parasymphatique par quelques dérivés du tropanol. — *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1931, 41, 124.
28. — HAZARD (R.). — Sur l'action musculaire développée par la tropanone, la pseudopelletière et quelques-uns de leurs dérivés. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, 109, 179.
29. — HAZARD (R.) et GAUDIN (O.). — Action du tropanol sur l'intestin isolé du cobaye. — *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1934, 48, 112.
30. — HAZARD (R.) et LÉVY (JEANNE). — Action cardiovasculaire de la semicarbazone de la tropinone, et des oximes de la tropinone et de la pseudopelletière. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1928, 187, 676.
31. — HAZARD (R.) et MERCIER (L. J.). — Action de la base tropine (tropanol) sur le cœur. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1925, 181, 526.
32. — HAZARD (R.) et MERCIER (L. J.). — Action de la base tropine (tropanol) sur la circulation. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1925, 181, 934.

33. — HAZARD (R.) et MERCIER (L. J.). — Action de la base tropine sur la sécrétion de la sous-maxillaire. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1925, 93, 518.
34. — HAZARD (R.) et POLONOVSKI (M.). — Rôle de la fonction amine tertiaire dans le noyau bipipéridique. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1929, 188, 822.
35. — HAZARD (R.) et POLONOVSKI (M.). — Rôle physiologique de la fonction amine tertiaire dans le noyau pyrrolidine-pipéridine. Importance de la notion d'isomérisie. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1930, 190, 214.
36. — HAZARD (R.) et WURMSER (LISE). — Actions comparées de la nicotine et de la spartéine sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1933, 114, 1240.
37. — HAZARD (R.) et WURMSER (LISE). — Action de l'éphédrine et de son association avec la spartéine sur l'inversion des effets hypertenseurs et vasoconstricteurs de l'adrénaline par l'yohimbine. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, 119, 487.
38. — HEFFTER. — *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*. — Engäunswerk. Dritter Band., J. Springer, Berlin, 1937.
39. — HELLMANN (M.). — Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Wirkungen des Hyoscyamins und der Spaltungsprodukte des Hyoscyamins und des Atropins. — *Inaug. Diss.*, Iéna, 1873 (d'après BUCHHEIM [3]).
40. — LAIDLAW (d'après HEFFTER [38], p. 30.)
41. — LAPICQUE (L.). — L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie, sa signification, sa mesure. — *Presses Universitaires de France*, Paris, 1926.
42. — LAPICQUE (L.). — Théorie protoplasmique de certaines actions pharmacodynamiques sur le muscle en relation avec la chronaxie. — *Arch. Int. Pharm.*, 1930, 38, 209.
43. — LAPICQUE (M.). — a) Action de la nicotine sur l'excitabilité et l'imbibition du muscle strié. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1921, 84, 654.
b) Action de la nicotine sur l'excitabilité du muscle. Antagonisme vis-à-vis du curare. — *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, 1922, 20, 488.
44. — LAPICQUE (M.) et VEIL (C.). — Action de l'atropine sur le muscle. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1919, 82, 153.
45. — LÉVY (JEANNE) et HAZARD (R.). — Action cardiovasculaire de la semicarbazone de la pseudopelletiérine. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1928, 29, 382.
46. — LÉVY (JEANNE) et HAZARD (R.). — Action de quelques mydriatiques sur l'œil énucléé de grenouille. Application à l'étude pharmacodynamique des éléments constitutants de l'atropine (tropanol et acide tropique) et de quelques-uns de leurs dérivés. — *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1929, 36, 26.
47. — MACHT (DAVID I.). — A contribution to the chemical pharmacodynamic relationships of atropine and homatropine. — *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1923, 27, 175.
48. — MASAYAMA (TATSUNORI). — Zur pharmakologie des musculus rectus abdominis und über die Wirkung des Atropins auf den Froschmuskel. — *Arch. Int. Pharm. et Thér.*, 1932, 163, 653.
49. — MERCIER (F.) et HAMET (R.). — Action de la tropine sur l'intestin isolé. — *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, 109, 112.

50. — OBERDISSE (K.). — Untersuchungen über die Beeinflussung des Kreislaufs durch Tropins. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1934, 175, 1.
 51. — OSWALD (ADOLF). — *Chemische Konstitution und pharmacologische Wirkung*. Borntraeger frères, Berlin, 1924.
 52. — PHILIPPOT (E.). — Action sensibilisante de la cocaïne pour l'adrénaline, en rapport avec les différents éléments constitutifs de sa formule. — *C. R. Soc. Biol.*, 1935, 118, 802.
 53. — PICTET (AMÉ). — *La constitution chimique des alcaloïdes des végétaux*, 2^e édit. Masson et C^{ie}, Paris, 1897.
 54. — POLONOVSKI (MAX et MICHEL). — a) Sur les aminoxydes des alcaloïdes du groupe du tropane. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1925, 180, 1755.
b) Sur les aminoxydes d'alcaloïdes. — *Bull. Soc. Chim. de France*, 1926, 39, 1147.
 55. — POLONOVSKI (MAX et MICHEL). — Sur les aminoxydes des alcaloïdes (II). — *Bull. Soc. Chim. de France*, 1927, 41, 1186.
 56. — POLONOVSKI (MAX et MICHEL). — Sur les aminoxydes des alcaloïdes (III). Action des anhydrides et chlorures d'acides organiques. Préparation des bases nor. — *Bull. Soc. Chim. de France*, 1927, 41, 1190.
 57. — POLONOVSKI (MAX et MICHEL). — Sur les aminoxydes des alcaloïdes (V). N-oxydes de pseudotropine et de tropacocaïne. — *Bull. Soc. Chim. de France*, 1928, 43, 364.
 58. — POLONOVSKI (M.) et HAZARD (R.). — Actions cardiovasculaires comparées de deux stéréoisomères : tropanol et pseudotropanol. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1929, 188, 1441.
 59. — POLONOVSKI (M.) et HAZARD (R.). — Sur quelques actions physiologiques du chlorotropane. — *C. R. Ac. des Sc.*, 1931, 193, 426.
 60. — TRÖGER (J.) et SCHWARZENBERG (K.). — *Arch. d. Pharm.*, 1921, 12, 207.
 61. — VEIL (C.). — Excitabilité et conductibilité dans le cœur. — *Thèse de Doctorat ès Sciences*. Larose, Paris, 1919.
-

DEUXIÈME THÈSE

**Sur les Silicotungstates du Tropanol
et de quelques-uns de ses dérivés.**

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 2 novembre 1938.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

